

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktor: Professor Dr. med. Karl Vosschulte)

**Der Effekt von Spironolactone
auf die Sekretionsraten von Aldosteron
und Cortisol und auf den Haushalt von
Na, Mg, K, Ca, Co, Ni, Cu, Zn, Rb, Cd, Cl
und PO₄ Ionen**

Eine Untersuchung nach Induktion eines
sekundären Hyperaldosteronismus bei männlichen Probanden

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Johann C. Witgert
aus Berlin

Gießen 1973

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktor: Professor Dr. med. Karl Vosschulte)

**Der Effekt von Spironolactone
auf die Sekretionsraten von Aldosteron
und Cortisol und auf den Haushalt von
Na, Mg, K, Ca, Co, Ni, Cu, Zn, Rb, Cd, Cl
und PO₄ Ionen**

Eine Untersuchung nach Induktion eines
sekundären Hyperaldosteronismus bei männlichen Probanden

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Johann C. Witgert
aus Berlin

Gießen 1973



Dekan: Prof. Dr. HJ. STAUDINGER
Betreuer der Arbeit: Prof. Dr. K. Schultis
1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Schütterle
2. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Szasz

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A: Einleitung	1
B: Fragestellung	4
C: Material und Methoden	5
D: Resultate	11
E: Diskussion	21
F: Zusammenfassung	38
Tab. 1: Tägliche Urinexkretionsmengen	45
Tab. 2: Serumkonzentrationen u. spez. Gew. des Urins, und Körpergewichte	48
Tab. 3: Bilanzen	
4: Quotienten	
5: Vol., spez. Gew. des Urins; Körpergew.	49
Abb. 1: Na-Exkretion im Urin	53
Abb. 2: K-Exkretion im Urin	53
Abb. 3: Quotienten	54
Abb. 4: Elektrolytbilanzen	55
Abb. 5: N-Bilanz u. Körpergewichte	56
Abb. 6: Zn-Urinexkretionen u. Serumkonz.	57
Abb. 7: Steroidexkretionsraten	58
Literaturverzeichnis:	59
Fussnoten:	68

A: EINLEITUNG

Struktur und physiologische Wirkungsweise des Mineralocorticoids, Aldosteron, sind seit Anfang der fünfziger Jahre bekannt, (DEMING u. LUETSCHER, 1950; TAIT et al, 1952; SIMPSON et al, 1954) und der Aldosteronantagonist, Spironolactone (ALDACTONE Searle - Boehringer), wurde schon 1959 beschrieben (KAGAWA, 1959).

Trotzdem lassen sich in der Literatur keine Angaben darüber entdecken, ob die Präsenz großer Mengen dieses Antagonisten die Produktion und die Inkretion von Aldosteron beim Patienten beeinflußt. Es ist kein direkter feedback-Mechanismus bekannt, mit dem Aldosteron seine eigene Produktion kontrollieren könnte (LABHART, 1971), und mit dem Spironolactone auf Grund seiner strukturellen Analogie interferieren könnte. Die am längsten bekannten Effekte des Spironolactone(verminderte Kaliumexkretion, mit der dadurch bedingten eventuellen Hyperkaliämie, und erhöhte Natriumexkretion, die zur Hyponatriämie und zur Hypovolämie führen können), würden jedoch indirekt den physiologischen Regelmechanismus in Richtung auf eine gesteigerte Produktion verschieben. Ein solcher Mechanismus ist von dem physiologischen Aldosteron-Antagonisten, Progesteron, beschrieben worden (SHARP und LEAF, 1966).

Während die Wirkung von Aldosteron und Spironolactone auf die Exkretion von Natrium und Kalium gut bekannt ist, liegen nur wenige Untersuchungen über ihre möglichen Effekte auf die Ausscheidung anderer physiologisch wichtiger Ionen vor (SZADOWSKI et al, 1969; CHERTOK, 1968). Abgesehen davon, daß die biologische Bedeutung der sogenannten Spurenelemente erst in jüngerer Zeit beginnt, aufgeklärt zu werden, gab es bis zur routinemäßigen Einführung der Atom-Absorptions-Spectrophotometrie (v.i.) keine einfache Methode für ihre quantitative Bestimmung.

Durch Wasser- und Natrium-Restriktion kann ein sekundärer Hyperaldosteronismus induziert werden. Auf diese Weise war es möglich, eine tatsächliche klinische Situation zu imitieren. Der chirurgische Patient ist in dieser Beziehung meist endokrinologisch kompetent, und seine postoperative Diät ist auch heute noch oft defizient in Natrium und Wasser. Auch kann der Einfluß eines Antagonisten deutlicher sichtbar gemacht werden, wenn der Agonist in hoher Konzentration anwesend ist ("Law of Initial Values").

Eine solche Natrium-Restriktion ist kein unbekanntes Manöver. Sie wurde, bevor die modernen diuretisch und anti-hypertensiv wirkenden Medikamente zur Verfügung standen, verbreitet zur Therapie der essentiellen Hypertension angewendet. Dieser Gebrauch ist zwar unnötig geworden (VAN DER LINDEN et al, 1972), die Natrium-Restriktion wird aber in der modernen Medizin

klinisch noch als Mineralocorticoid-Stimulationstest zur Bestimmung der zona glomerulosa-Kompetenz benutzt. Dabei führt die Beschränkung auf 10 mval Natrium/die (entsprechend 1/2 g Natriumchlorid) für drei bis fünf Tage zu einem zwei- bis dreifachen Anstieg der Aldosteronsekretion (LAULER et al, 1970).

B: FRAGESTELLUNG

Unter Induktion eines sekundären Hyperaldosteronismus und Gabe von Spironolactone soll auf zwei Fragen eine Antwort gesucht werden:

1. Welchen Einfluß hat eine gesteigerte Aldosteronproduktion, abgesehen von den bekannten Änderungen in der Exkretion von Natrium und Kalium, auf die renale Ausscheidung einer Reihe anderer physiologisch wichtiger Ionen (Magnesium, Calcium, Kobalt, Nickel, Kupfer, Zink, Rubidium, Cadmium, Chlorid, Phosphat), von denen einige nur in sehr geringen Konzentrationen vorliegen?
2. Welchen Einfluß hat bei einem bereits bestehenden sekundären Hyperaldosteronismus Spironolactone auf die Produktion von Aldosteron und auf die Ausscheidung der von uns bestimmten Ionen?

C: MATERIAL UND METHODEN

Elf freiwillige, klinisch gesunde männliche Medizinstudenten im Alter von 24 bis 28 Jahren wurden für maximal 15 Tage mit einer standardisierten und in ihrer Zusammensetzung bekannten Diät ernährt. Sie erhielten in zwei 5-Tage Perioden Spironolactone (Aldactone 50, Boehringer Mannheim¹⁾) oral in steigenden Dosen.

Der Urin wurde gesammelt und auf verschiedene Ionen, Stickstoff und Steroide untersucht. Im Serum wurden Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Zink, Chlorid und Phosphat bestimmt, und der Säure-Basenhaushalt wurde in Abständen kontrolliert.

Die Diät²⁾ bestand aus täglich:

Biosorbin MCT	400 g
Haferschleim 3%ig	1500 ml
Bier	500 ml, in Periode III
	500 ml zusätzlich.

Wir verabreichten das Biosorbin in Haferschleim, weil es eine so geringe Masse und nur wenige Faserstoffe enthält. Dadurch waren eventuell Diarrhoen oder Obstipationen zu erwarten, die verhindert werden sollten. Das Bier wurde gegeben, um die Monotonie der Diät zu unterbrechen. Die

Erhöhung der Bier-Dosis auf 1000ml in Periode III beruht auf der theoretischen Überlegung, daß die Probanden unter 600 mg Spironolactone einer ganz erheblichen Diurese unterliegen würden, was zu kompensieren war.

In dieser Diät waren 76 g Protein, entsprechend 12 g Stickstoff, und etwa 2500 Kcal/die enthalten. Die tägliche Wasserzufuhr betrug 2000 ml, bzw. 2500 ml in Periode III.

Die Probanden waren angewiesen, das Bier in kleinen Portionen zu trinken, damit der diuretische Effekt des Aethanols möglichst klein gehalten wurde. Soweit er dennoch bestand, war er sicher schwächer als der antidiuretische Effekt der Natrium- und Wasserrestriktion.

Die in dieser Diät enthaltenen Ionenmengen waren auf Grund eigener Messungen mit Hilfe eines Atom-Absorptions-Spectrophotometers (v.i.):

Na 2000 mg/d (87 mval/d)

Mg 250 mg/d (20 mval/d)

K 3520 mg/d (90 mval/d)

Ca 1500 mg/d (75 mval/d)

Co , Spur

Ni 6 mg/d

Cu 16 mg/d

Zn 15 mg/d

Rb 0,1 mg/d

Cd 0,8 mg/d.

Nach einer dreitägigen Kontrollperiode (Periode O) bei normaler Kost gliederte sich die Versuchszeit in vier 5-Tage Perioden, wobei am

1. bis 5. Tag - kein Spironolactone (Periode I)

6. bis 10. Tag - 300 mg/d (Periode II)

11. bis 15. Tag - 600 mg/d (Periode III)

Spironolactone in drei über den Tag verteilten Dosen p.o. gegeben wurden.

24-Stunden-Urin wurde in sorgfältig mit bidestilliertem Wasser (Aqua pro injectione BRAUN, Melsungen) gereinigten Plastikflaschen gesammelt. Der Gehalt dieses Wassers an allen interessierenden Ionen wurde vorher mit unseren Methoden bestimmt. Die Reinigung mit Leitungswasser reicht natürlich nicht aus, da dieses beträchtliche und vor allen Dingen wechselnde Konzentrationen der hier besprochenen Ionen enthält. Spezifisches Gewicht, pH, und Volumen wurden sofort bestimmt und ein 100 ml Aliquot eingefroren. Daraus wurden mit einem Atom-Absorptions-Spektrophotometer³⁾ die Konzentrationen von Natrium, Magnesium, Calcium, Kalium, Kobalt, Nickel, Kupfer, Zink, Rubidium und Cadmium gemessen (EVANS, 1967).

Die Messung der in Konzentrationen von 1 ppm (1 ppm = 1 part per million, entspricht 1 mg/l, oder, im medizinischen Sprachge-

brauch, 0,1 mg%) und teilweise erheblich weniger vorliegenden Spurenelemente ist durch die Atom-Absorptions-Spectrophotometrie genau und schnell durchführbar geworden.

Das Verfahren der Atom-Absorptions-Spectrophotometrie ist im Prinzip sehr ähnlich der schon lange bekannten und im klinischen Labor zur Elektrolytbestimmung angewandten Atom-Emissions-Spectrophotometrie. Es wird lediglich anstelle der Emission erregter Ionen die Absorption eines Lichtstrahls durch diese Ionen gemessen. Eine Einführung ist zum Beispiel bei REYNOLDS und ALDOUS (1970) zu finden.

Bei diesem Verfahren ist der zeitraubendste Schritt die zum Teil notwendige Verdünnung des Materials. Deshalb ist es wichtig, mit nur einem Verdünnungsschritt auszukommen. Da andererseits aber so große Unterschiede in den Serumelektrolytkonzentrationen vorliegen ($\text{Na}^+/\text{K}^+ = 30/1$), ist dies nur möglich, wenn, wie in unserem Gerät, der 10 cm lange Brennerkopf so rotiert werden kann, daß der Lichtstrahl, dessen Absorption gemessen werden soll, die Flamme, die die erregten Ionen enthält, nicht orthogonal, sondern in einem Winkel bis zu 90° schneidet.

Die in hoher Konzentration vorliegenden Elektrolyte Calcium, Magnesium, Kalium und Natrium wurden aus einer 250-fachen Verdünnung bestimmt, während die anderen Ionen im unverdünnten Urin gemessen werden konnten. Alle Verdünnungen wurden doppelt durchgeführt, um methodischen Fehlern vorzu-

beugen.

Chlorid und Phosphat wurden im klinischen Labor der Universitätsklinik bestimmt⁴⁾.

Am 4. Tag jeder Periode wurde radioaktiv markiertes Aldosteron und Cortisol i.v. injiziert und für die beiden letzten Tage der Periode 12-Stunden Urinproben gesammelt. Daraus wurde mit Hilfe der Doppelisotopen - Verdünnungsmethode nach KLIMAN und PETERSON (1960) in einer Modifikation nach VECSEI et al (1967) die Sekretionsraten von Aldosteron⁵⁾ und Cortisol gemessen. Die 24-Stunden Elektrolyt-Ausscheidungen an diesen beiden Tagen wurden wie oben gemessen.

Die verwendete Strahlendosis von 10,5 microCi⁶⁾ bedeutet nach allgemeiner Auffassung (FROST, 1960) eine vernachlässigbare Gefährdung der Probanden, die als Medizinstudenten über den Charakter der Untersuchung genauestens unterrichtet wurden, so daß die Freiwilligkeit besonders in diesem Punkt gewahrt ist.

Im Serum wurden Natrium, Magnesium, Kalium, Calcium, Zink, Chlorid und anorganisches Phosphat am Morgen des 4., 6., 9., 11., 14. und 16. Tages nach den gleichen Verfahren, wie sie für den Urin oben beschrieben wurden, gemessen. An denselben Tagen wurde der Säure-Basen-Status mit Hilfe der Astrup-Methode ermittelt. (SIGAARD-ANDERSEN, 1967).

Am Ende der Versuchszeit wurden SGOT und SGPT kontrolliert⁴⁾. Alle Probanden beendeten wegen verschiedener körperlicher Beschwerden den Versuch vorzeitig, der Erste nach 5, der Letzte nach 18 Tagen. Deshalb bleibt die ursprünglich geplante Periode IV (16.-20. Tag, 1200 mg Spironolactone/d) unberücksichtigt.

Die statistischen Signifikanzen werden so berechnet, daß zuerst aus den Werten der Kontroll-Period 0 eine Mittelwert erstellt wird. Dieser wird dann mit Hilfe des t-Tests mit den Mittelwerten der einzelnen Versuchstage verglichen. Außerdem vergleichen wir mit Hilfe des t-Tests die Mittelwerte der Versuchsperioden I, II und III miteinander.

D: RESULTATE

In Periode I wurde die Diät von allen außer einem Probanden akzeptiert, der die Untersuchung wegen Nausea, Emesis, Obstipation und Widerwillens gegen die Diät nach 5 Tagen abbrach. Nur zwei der anderen klagten in dieser I. Periode über Müdigkeit und Obstipation.

Mit Beginn der Spironolactone-Medikation trat bei vier der restlichen Probanden Hyperhidrosis auf, die bis zum Ende fort-dauerte. Müdigkeit und Insomnia traten verstärkt auf, bei einigen der Probanden auch allgemeine körperliche Schwäche. Epistaxis und lumbale Schmerzen veranlaßten je einen Probanden am 10. und 13. Tag zur Aufgabe. Retrosternale und epigastrische Schmerzen wurden bei 3 Probanden beobachtet. Belastungsdyspnoe und Nausea wurden regelmäßig beschrieben. Postprandiale Emesis war für die Mehrzahl der Probanden der Grund zum vorzeitigen Abbruch der Untersuchung, da sie ja durch das Erbrechen die Versuchsbedingungen - kontrollierte Zufuhr und Ausfuhr von Flüssigkeit - nicht mehr erfüllten.

Wir haben 11 Probanden in Periode I, auf Grund der Ausfälle dann 10 in Periode II und 4, die die Periode III beendeten. Die L e b e r e n z y m e , SGOT und SGPT, die zu Ende der Untersuchung zum routinemässigen Ausschluss einer möglichen Leberschädigung gemessen wurden, waren alle im Normbereich.

Die Probanden unterlagen alle einem erheblichen und kontinuierlichen G e w i c h t sverlust (Tab. 5 und Abb. 5). Am Ende der III. Periode betrug die Gewichtsabnahme im Mittel 7,7 kg, entsprechend 9,6% des ursprünglichen Gewichts.

Messungen der Gewichtszunahme bei drei der Probanden nach Beendigung der Untersuchung, d.h. nach Wiederaufnahme einer ad-libitum-Kost, zeigen einen rapiden Wiederanstieg der Körpergewichte. Die Zunahme in den ersten 24 Stunden betrug 1,8, 2,4 und 2,2 kg.

Die S t i c k s t o f fbilanz ist ständig negativ und am Ende der Untersuchung ist ein durchschnittlicher Gesamtverlust von 60 g Stickstoff aufgetreten (Tab. 3 und Abb. 5). Das bedeutet einen Verlust von 375 g Protein. Der Stickstoffverlust (Tab. 1) in den Untersuchungsperioden, in denen Spironolactone gegeben wurde, ist hochsignifikant höher als der in Periode I, in der kein Spironolactone verabreicht wurde. Der Verlust in Periode III unter 600 mg Spironolactone pro Tag ist höher als der in Periode II unter 300 mg Spironolactone pro Tag, aber dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Das tägliche U r i n v o l u m e n (Tab. 5) fällt in Periode I von 1200 ml/die auf etwas unter 1000 ml/die, steigt in Periode II kurzfristig an, um am 3. Tag der Spironolactone-Behandlung wieder auf 1000 ml/die abzufallen. Die Analogie zum Verhalten der

Natriumexkretion ist evident. In der Periode III ist das Urinvolumen ziemlich konstant bei etwa 1200 ml/die. Das spezifische Gewicht des Urins ist bei Werten, die über 1020 liegen, hoch (Tab. 5). Im statistischen Vergleich der durchschnittlichen Urinvolumina ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Versuchstage gegenüber dem Kontrollwert aus Periode O. Vergleicht man die Behandlungsblöcke untereinander, so ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied nur zwischen den Perioden I und III. Approximative Wasserbilanzen (Tab. 3) werden unter Annahme einer perspiratio insensibilis von 1000 ml/die (WELT, 1970) erstellt. Zu beachten ist dabei, daß in den Perioden I und II die tägliche Wasserzufuhr 2000 ml, in Periode III jedoch 2500 ml beträgt. Das tägliche metabolische Wasser von 200 bis 300 ml (WELT, 1970) bleibt in dieser Rechnung unberücksichtigt.

Die Natriumexkretionen sind in Tab. 1 und in Abb. 1 dargestellt. Während der initialen Restriktionsphase fällt die durchschnittliche tägliche Natriumexkretion von 175 mval auf weniger als 50 mval, um am 3. Tag der II. Periode, unter 300 mg Spironolactone/die, wieder annähernd den Ausgangswert zu erreichen. Am 4. und 5. Tag dieser Periode kommt es dann wieder zu einem deutlichen Abfall auf 95 mval. Spironolactone in einer Dosierung von 600 mg/die führt wieder zu einer vermehrten Exkretion, die am Tage 5 der Periode III fast den Ausgangswert wieder erreicht hat. Im statistischen Vergleich sind die Natriumex-

ktionen während der Versuchsperiode durchweg signifikant niedriger als die in der Kontrollperiode. Lediglich am 1. Tag der I. Periode, am 3. Tag der II. Periode, und am letzten Tag der letzten Periode, unterscheiden sich die Natriumexkretionswerte nicht signifikant von denen der Kontrollperiode.

Die Serumkonzentrationen (Tab. 2) liegen durchweg im niedrigen Normalbereich. Lediglich zum Ende der III. Periode tritt ein Abfall auf $121 \pm 2,3$ mval/l ein, verglichen mit einem Ausgangswert von $134 \pm 1,8$ (Mittelwerte $\pm$ s.e.m.). Dieser Abfall ist bei einem p von weniger als 0,005 hochsignifikant. Alle anderen Änderungen der Serumkonzentration des Natriums sind jedoch geringfügig und nicht signifikant. Auch im Vergleich der Untersuchungsperioden untereinander ergibt sich keine Signifikanz.

Die Chloridexkretionskurve ist analog derjenigen für Natrium (Tab. 1). Die Signifikanzen sind ebenfalls ähnlich denen, die wir in der Natriumexkretion finden, wenn auch nicht so ausgeprägt.

Die Serumwerte des Chlorid (Tab. 2) zeigen in der II. Behandlungsperiode, d.h. unter 300 mg Spironolactone täglich, einen Abfall, der eine signifikante Änderung bedeutet. Sie bewegen sich jedoch ohne Ausnahme noch innerhalb normaler Grenzen.

Die K a l i u m - Serumkonzentrationen bleiben über die gesamte Untersuchungszeit innerhalb des physiologischen Bereichs (Tab. 2). Der Anstieg unter Spironolactone ist erkennbar. Die Differenzen sind signifikant bis hochsignifikant sicherbar.

In Periode I steigt die Kaliumexkretion (siehe Abb. 2 und Tab. 1) entsprechend der Ausbildung des sekundären Hyperaldosteronismus von 74 auf 94 mval/die im Mittel an; der Abfall am 5. Tag der Periode I liegt im Bereich der Streuung. In der Periode II ist der Effekt des Aldosteroninhibitors auf die Kaliumausscheidung in der zu erwartenden Weise erkennbar. Am 3. Tag der II. Periode jedoch steigt die Kaliumexkretion parallel zur Natriumexkretion an, und am 4. und 5. Tag dieser Periode nehmen die Exkretionen beider Ionen ab. Die schwierige Interpretation dieses Verhaltens wird in der Diskussion versucht werden. In der III. Periode zeigt sich jedoch, unter 600 mg des Aldosteroninhibitors täglich, eine kontinuierliche Abnahme der Exkretion von Kalium, während jetzt die vom Natrium bis zur Ausbildung einer Hyponatriämie steigt. Alle diese Veränderungen in der Kaliumexkretion führen zu nicht signifikant sicherbaren Differenzen.

Die Kaliumbilanz ist über die Gesamtzeit der Untersuchung (Abb. 4 und Tab. 3) positiv. Lediglich am 3. Tag der Periode II tritt ein Nettoverlust von etwa 3 mval auf.

Der Na^+/K^+ - Q u o t i e n t (berechnet aus der Ausscheidung in mval/die) folgt im wesentlichen der Natriumexkretionskurve, weil die Änderungen in der Natriumexkretion, die im Zähler erscheint, so viel größer sind als die in der Kaliumexkretion, die im Nenner erscheint (Abb. 3 und Tab. 4). Als Normalwert für den Na^+/K^+ -Quotienten wird ein Wert von mehr als 2,0 angenommen (KRÜCK, 1968). Alle Werte in Periode I, ausgenommen nur der erste Tag, unterscheiden sich signifikant vom Kontrollwert. Auch in Periode II bestehen signifikante bis hochsignifikante Unterschiede außer am 2. und 3. Tag dieser Periode. In der III. Periode jedoch haben sich die Quotienten wieder soweit dem Kontrollwert genähert, daß eine Signifikanz nur am 1. Tag besteht.

Die Z i n k exkretion wie auch die Zinkserumkonzentration (Abb. 6 und Tab. 1 und 2) steigen über die gesamte Untersuchungszeit kontinuierlich auf das Doppelte des Ausgangswertes an. Der Anstieg in der Exkretion war hochsignifikant vom 4. Tage an und beim Vergleich der Untersuchungsperioden untereinander ist der Unterschied von der I. zur II. und von der I. zur III. Periode hochsignifikant, während der Anstieg von der II. zur III. Untersuchungsperiode (d.h. bei der Verdoppelung der Spironolactone-Dosis von 300 auf 600 mg täglich) nicht signifikant ist. Die Zunahme in der Serumkonzentration ist vom Beginn der II. Periode an signifikant. Der Anstieg in der II. Untersuchungsperiode verglichen mit der I. ist nicht signifikant, aber der Anstieg von der II. zur

III. und von der I. zur III. sind hochsignifikant.

Die R u b i d i u m exkretion ist in Tab. 1 dargestellt. Die Exkretion in Periode I ist signifikant höher als der Normalwert aus Periode O. In den Perioden II und III, also nach Spironolactone, unterscheidet sich die Exkretion nicht signifikant von der der Periode O, aber der Abfall verglichen mit Periode I ist signifikant. Mit anderen Worten kehrt die Rubidiumexkretion unter der Gabe von Spironolactone auf den Normalwert zurück, trotz der inzwischen stark angestiegenen Aldosteroninkretion.

Die Rubidiumbilanz war bei einer Einfuhr von täglich 0,1 mg und einer urinären Exkretion von mehr als 1 mg über die gesamte Zeit der Untersuchung stark negativ. Wir werden darauf in der Diskussion noch eingehen.

Wegen des theoretischen Interesses, das Rubidium als Kalium-Analog entgegengebracht wird, (siehe Diskussion) und wegen der besseren Reziprozität zur Natriumexkretionskurve erstellten wir auch den Na^+/Rb^+ -Quotienten aus dem 24-Stunden Urin (Abb. 3 und Tab. 4). Da die Konzentrationsverhältnisse der beiden Ionen um den Faktor 10^3 verschieden sind, lassen sich sinnvolle Zahlen nur erreichen, wenn man Natrium als mval, Rubidium als mikroval ausdrückt. Die numerische Grenze zum Hyperaldosteronismus, die der oben erwähnten Zahl von 2,0 für den Na^+/K^+ -

Quotienten entspricht, liegt bei diesem Vorgehen für den Na^+/Rb^+ -Quotienten bei 6,0. Unter Spironolactone kehrt der Na^+/Rb^+ -Quotient früher in den Normalbereich zurück als der Na^+/K^+ -Quotient. Dies drückt sich auch darin aus, daß sich in den Perioden II und III, also unter 300 bzw. 600 mg/die Spironolactone nur an einem einzigen Tag ein signifikanter Unterschied gegenüber dem Kontrollwert besteht.

Die Calcium exkretion (Tab. 1) steigt bereits am 2. Tag der Untersuchung signifikant über den Ausgangswert an. Der Anstieg ist ziemlich kontinuierlich bis zur Mitte der II. Periode, als ein Abfall beginnt, wobei jedoch die Calciumexkretionswerte noch bis zum 2. Tag der III. Periode signifikant über den Ausgangswerten liegen. Beim Vergleich der einzelnen Untersuchungsperioden miteinander zeigt nur die III. Periode verglichen mit der II. einen signifikanten Abfall. Die Kurve der Serumkonzentrationen (Tab. 2) zeigt einen ähnlichen Verlauf, mit einem Gipfel in der Mitte der II. Periode.

Die Phosphat exkretion (Tab. 1) zeigt erst in der III. Periode einen signifikanten Anstieg verglichen mit den Normalwerten und mit der I. und II. Periode. Die Änderungen des Serumphosphats (Tab. 2) sind nicht signifikant, wenn auch eine steigende Tendenz besteht.

Die Nickel exkretion (Tab. 1) fällt in Periode I stark ab,

um unter 300 mg Spironolactone/die über den Ausgangswert hinaus anzusteigen und unter 600 mg/die wieder abzufallen. Während nur wenige der Einzelwerte sich signifikant von den Ausgangswerten unterscheiden, ergeben sich beim Vergleich der Behandlungsperioden untereinander deutliche Signifikanzen. Der Unterschied von der I. zur II. sowie von der I. zur III. Periode sind hochsignifikant, während der Abfall der Nিকেlexkretion von der II. zur III. Periode nicht ganz so deutlich, aber bei einem p von weniger als 0,05 immer noch signifikant ist.

Die Änderungen in den Exkretionsraten von Magnesium, Kupfer, Cadmium und Kobalt (Tab. 1) zeigen kein einheitliches Muster und keine deutliche Reaktion in irgendeiner der Perioden.

Der Säure-Basenhaushalt war in Periode 0 und I normal; zu Ende der Periode II trat bei allen Probanden eine gering ausgeprägte kompensierte metabolische Azidose mit einem base-excess um -4 auf, die bis zum Ende der Untersuchung fortbestand. Die Urin-pH Werte waren meistens 4-6, selten 6-7. Nur in einem einzigen Fall war der pH einer Urinprobe mehr als 7.

Die Sekretionsraten der Steroide, Aldosteron und Cortisol, sind in Abb. 7 und Tab. 6 dargestellt. Wegen der enormen Variation, besonders beim Aldosteron, und der geringen Zahl

der Probanden, bedingt durch die enormen Kosten der Hormondeterminationen und der fehlenden Bereitschaft einiger der Probanden, sich radioaktiv markierte Substanzen injizieren zu lassen, ist eine statistische Auswertung nicht sinnvoll. Deshalb sind die einzelnen Werte für jeden einzelnen Probanden aufgetragen.

Beim Cortisol lässt sich ein Anstieg in der II. und III. Periode verglichen mit den Perioden O und I erkennen. Dieser Anstieg ist nicht signifikant. Zwischen Cortisol und Aldosteron ist kein gemeinsames Verhalten sichtbar.

Deutlich ist hingegen der Anstieg der Aldosteronsekretionsraten von der Periode O zur Periode I. Die Aldosteronsekretionsraten in den Perioden II und III sind durch einzelne extrem hohe Werte gekennzeichnet: Der höchste Wert in der Gruppe III (30000 mcg) ist über 100 mal höher als der niedrigste in derselben Gruppe. Während ein Teil der Probanden in dieser Weise reagiert, lässt der andere Teil eine Inkretionsminderung unter Spironolactone erkennen. Die Erholung des Na^+/K^+ -Quotienten, und noch deutlicher des Na^+/Rb^+ -Quotienten ist davon nicht betroffen. Auf dieses Verhalten werden wir in der Diskussion noch näher eingehen.

E: DISKUSSION

Es ist nicht möglich, die subjektiven Beschwerden der Probanden mit einem der gemessenen Parameter zu korrelieren. Auch die Gabe von Spironolactone kann nicht für die auftretenden Symptome verantwortlich gemacht werden, denn einer der Probanden brach die Untersuchung bereits in Periode I unter eben den Symptomen ab, die bei den anderen Probanden erst später auftraten. Am ehesten kommt noch die Dehydratation der Probanden als Ursache in Frage.

Der Grund für die ausgeprägt negative N - Bilanz (Tab. 3) ist nicht offensichtlich: Die in unserer Diät enthaltenen 76 g Protein waren ausreichend, wenn man die allgemein als großzügig angesehene Menge von 1 g Protein/kg Körpergewicht und Tag benutzt (MANN, 1970). Das Gleiche gilt für die tägliche Kalorienzufuhr von 2500 kcal, wenn man die Forderung nach 30 kcal/1 g Protein zu Grunde legt. Allerdings könnten die ungewöhnliche Diät und der streng geregelte Lebenslauf, den die Probanden einzuhalten gezwungen waren, als katabolie-induzierende Stress-Situation angesehen werden, um so die negative N-Bilanz zu erklären.

Die Tatsache, daß in unserem Versuch der Cortisolanstieg nicht eindrucksvoll war, muß nicht gegen diese These sprechen, da nach INGLE (1954) das Cortisol für das Ingangkommen einer

Katabolie mit Stickstoffverlust nach einem Stress nur eine permissive Rolle spielt und da die Höhe des Cortisolspiegels nicht das Ausmaß der Katabolie bestimmt. Auch bei uns war der Versuch, Cortisolsekretionsraten und Stickstoff-Bilanzen der einzelnen Probanden miteinander zu korrelieren, erfolglos. Schließlich kann auch ein Mangel an Kalium, das für die anabole Verwertung des Stickstoff notwendig ist (SCHULTIS, 1963), angesichts der normalen bis hohen Serum- K^+ -Spiegel und der positiven Kaliumbilanzen nicht zu der negativen N-Bilanz beigetragen haben. SCHULTIS (1969) berichtete bei der Ernährung Tetanuskranker über Beobachtungen, daß bei Na^+/K^+ -Quotienten unter 1 die N-Bilanz nicht positiv oder wenigstens ausgeglichen zu halten ist. Wenn der Na^+/K^+ -Quotient der entscheidende Faktor wäre, so wäre auch zu erwarten, daß die N-Bilanz ähnlichen Schwankungen unterliegt wie der Quotient. Dies ist nicht der Fall. Auch die vermehrte K^+ -Retention unter Spirolactone hat keine Verbesserung der N-Bilanzen zur Folge.

Es ist schwierig, in der vorliegenden Untersuchung eine Wasserbilanz (Tab. 3) zu erstellen, weil wir nur über den Urinanteil des täglichen Verlustes informiert sind. Das relativ hohe spezifische Gewicht des Urins (mehr als 1020) und der rapide Wiederanstieg des Körpergewichts nach Wiederaufnahme einer ad libitum Diät bei den Probanden, bei denen es gemessen wurde, erklärbar nur durch eine rapide Rehydratation, sprechen jedenfalls für eine marginale Wasserzufuhr. Eine Wasserrestriktion

ist demnach als gegeben anzusehen. Dies wird auch von der Tatsache unterstrichen, daß die, zugegeben tentative, Wasserbilanz bis zu dem Zeitpunkt negativ ist, an dem die tägliche Flüssigkeitsdosis mit Beginn der Periode III von 2000 auf 2500 ml erhöht wird.

Der Grund dafür, daß nur einer der Probanden über Durst klagt, mag darin zu finden sein, daß sich keine Hypernatriämie entwickelte, denn der wirksamste Stimulus für das Gefühl "Durst" ist eine gesteigerte Osmolalität der extra-zellulären Flüssigkeit (WELT, 1970). Sinkt das Volumen der extra-zellulären Flüssigkeit nicht stärker als die Menge der osmotisch wirksamen Stoffe, so bleibt die Osmolalität normal, und Durst wird nicht empfunden, obwohl eine Hypovolämie durchaus bestehen mag. Der Nachweis einer Hypovolämie kann allerdings in unserem Fall nicht geführt werden.

Die Kurve der *U r i n v o l u m i n a* (Tab. 5) ist in ihrer Form sehr ähnlich der für die Exkretion des Natriums, da sie ganz wesentlich eine Funktion der letzteren ist. Allerdings sind die Änderungen des Volumens wesentlich schwächer ausgeprägt, was auch seinen Ausdruck darin findet, daß sie mit einer Ausnahme nicht signifikant sind. Die Gründe für den Verlauf der Urinvolumenkurve dürften also dieselben sein, wie sie in der Diskussion der Natriumexkretion dargestellt werden.

Wie nicht anders zu erwarten, sind die Wirkungen des Natrium mangels, dem die Probanden ausgesetzt waren, am deutlichsten in der Natriumexkretionskurve (Abb. 1) ausgedrückt. Den steilen, fast exponentiellen Abfall in Periode I führen wir hauptsächlich auf eine gesteigerte Aldosteroninkretion zurück, weil

1. am Ende der Periode I die Aldosteronsekretion auf das Vier- bis Fünffache des Ausgangswertes angestiegen war (s. unten in der Diskussion der Steroide), und weil
2. der Abfall der Natriumexkretion mit 300 mg/die Spironolactone voll reversibel war.

Den nach der Mitte der Periode II auftretenden Abfall erklären wir mit der weiter steil ansteigenden Aldosteroninkretion, deren Wirkung offenbar stärker ist als die von 300 mg/die Spironolactone. Die Wirksamkeit einer Erhöhung der Spironolactonedosis auf 600 mg/die in Periode III drückt sich in einer nochmaligen Umkehr der Kurve aus, die jetzt bis zum Ende der Versuchszeit anhält. Der zu Ende beobachtete Abfall in der Serumkonzentration des Natrium war bei den dann noch übrigen Probanden mit verstärkter Nausea und Emesis, teilweise Vertigo und Tachykardie, verbunden. Dies sind Zeichen und Symptome der Hyponatriämie (MACH, 1960 a).

Diese nach 5 Tagen unter 600 mg Spironolactone auftretende Hyponatriämie lässt sich sicher nicht als Folge des niedrigen

Natriumangebotes in der Diät erklären, da die gesunde Niere infolge teils niereneigener, teils hormonaler Regulationsmechanismen eine sehr niedrige obligate Natriumausscheidung hat, weniger als 3 mval/die bei sehr niedriger Zufuhr (SIEGENTHALER, 1970). Natriummangel in der Diät führt deshalb fast nie zur Hyponatriämie (MACH, 1960 b), und die von uns zugeführten 87 mval Natrium/die (entsprechend etwa 2 g Natriumchlorid/die) waren sicher mehr als ausreichend, um eine Hyponatriämie zu verhindern. Dieser hyponatriämische Effekt muß daher dem Spironolactone zugeschrieben werden, und in unseren Probanden kann er auch in den Fällen mit enormer Steigerung der Aldosteroninkretion nicht verhindert werden. Der Schluß liegt nahe, daß eine Dosis von 600 mg/die zu hoch ist. Tatsächlich ist die von MUDGE (1965) angegebene therapeutische Dosis nur 100 mg/die.

Die Kalium exkretion (Tab. 1 und Abb. 2) folgt in der Periode I den theoretischen Erwartungen. Es ist bekannt, daß Aldosteron den Natriumaustausch gegen Kalium und Wasserstoff im distalen Tubulus fördert (LABHART, 1971), wenn dies auch nicht quantitativ ist. Auf molarer Basis ist in unserem Fall der Abfall in der Natriumexkretion viermal so hoch wie der Anstieg in der Kaliumexkretion.

Nachdem bei Beginn der Spironolactone-Medikation die erwartete Abnahme der Kaliumexkretion eintritt, verläuft die Kaliumexkret-

ionskurve in Periode II entgegen allen theoretischen Erwartungen in etwa der Natriumexkretionskurve parallel, wenn auch hier wieder die absoluten Werte des Kaliums erheblich niedriger sind als die des Natriums. Ein wash-out Effekt infolge des erhöhten Urinvolumens kann zum Teil für diese erhöhte Kaliumexkretion verantwortlich sein.

In Periode III, also unter 600 mg Spironolactone/die, verläuft die Kaliumexkretionskurve wieder reziprok zur Natriumkurve, wie das aus den erwähnten theoretischen Erwägungen zu erwarten ist.

Auch in den, innerhalb normaler Grenzen, unter beiden Dosierungen von Spironolactone steigenden Serum-Kaliumkonzentrationen (Tab. 2) drückt sich der Effekt des Aldosteron-Inhibitors aus.

Die über die gesamte Versuchszeit annähernd kontinuierlich positive Kaliumbilanz (Abb. 4 und Tab. 3) hängt vermutlich von dem bekannten Kaliumretinierenden Effekt des Spironolactone ab.

Der Na^+/K^+ -Quotient, (Abb. 3 und Tab. 4) der ein in jedem klinischen Labor einfach und billig zu gewinnender Indikator für einen Hyperaldosteronismus ist, fällt - wie zu erwarten - sofort nach Beginn der Untersuchung ab, um am 5. Tag der

Periode I einen Wert von 0,51 zu erreichen. Aus der Verlaufskurve dieses Quotienten ist der Effekt des Spironolactone sehr gut zu erkennen. Auch hier wieder wird, am 3. Tag der Periode II, der Effekt des Diuretikums von der Gegenregulation des Körpers neutralisiert. Erst die 600 mg Dosis bringt eine bleibende Erholung des Quotienten, der nach 5 Tagen dieser hohen Dosis trotz weiter steigender Aldosteronsekretion den Ausgangswert wieder erreicht hat.

Der von uns beobachtete Anstieg der Z i n k werte im Serum und Urin (Abb. 6 und Tab. 2 und 1) steht im Gegensatz zu den von SZADOWSKI (1969) berichteten Ergebnissen, der keinen Einfluß auf den Zinkhaushalt nach der Gabe von Aldosteron und Spironolactone beobachtete. Allerdings verfolgte er seine Probanden nur über zweimal 24 Stunden für jede der beiden Medikationen, und seine Dosis von 200 mg Spironolactone/die mag zur Erzeugung deutlicher Effekte in Gesunden nicht ausgereicht haben. Nach LAACKE (1971) ist die Zinkexkretion mehr von den Glucocorticoiden abhängig. Dies können wir in Übereinstimmung mit Untersuchungen von WOLFF (1956) nicht bestätigen.

CONSALAZIO (1963) fand keinen Einfluß von Hyperaldosteronismus auf die Zinkexkretion. Auf der anderen Seite kommen bei Patienten mit Zirrhose der Leber erhöhte Zinkexkretionen vor, allerdings bei erniedrigtem Serumspiegel (MANN, 1970). Da die Leber für den metabolischen Abbau des Aldosteron verantwortlich ist (LAULER,

1970), und da erhöhte Aldosteronspiegel bei Zirrhotikern bekannt sind (ORLOFF, 1968), könnte es sein, daß auch bei unseren Probanden ihr manifester Hyperaldosteronismus für die Hyperzinkurie verantwortlich ist.

Aus der Literatur sind uns erhöhte Zinkserumspiegel mit einer Ausnahme (KAHN, 1969) nicht bekannt. HALSTED und SMITH (1970) maßen das Serumzink bei einer Reihe von Krankheiten, einschließlich neoplastischer, und fanden es regelmäßig erniedrigt. Das gleiche wird von LINDEMAN et al (1972), AHNEFELD und FODOR (1972) und GEISLER et al (1972) in drei neueren Untersuchungen berichtet. ESCHNER et al (1972) beobachteten bei normalen Zinkwerten im Serum nach Laparotomien eine massive Zinkurie, die sie durch die intraoperative Gabe von 1000 mg Spironolactone verhindern konnten.

CONSTAM et al (1958) beschreiben erhöhte Zinkausscheidungen bei Diabetikern, ebenso wie SEELIGER und BECKER (1970), die gleichzeitig einen normalen Plasmaspiegel fanden. PIDDUCK et al (1970) stellten keinen Unterschied zwischen Gesunden und Diabetikern fest, was den Plasmaspiegel von Zink angeht. KAHN und GORDON (1969) berichten, daß sowohl die Zinkserumkonzentration als auch die urinäre Zinkexkretion bei ihren Patienten in der 2. postoperativen Woche erhöht waren.

Ein Versuch, die erhöhte Zinkexkretion mit der beobachteten

negativen Stickstoffbilanz und der bestehenden Katabolie in Zusammenhang zu bringen, muß spekulativ bleiben. Zink ist Bestandteil einer großen Zahl von Enzymen, so auch der Carboanhydrase, die im Natrium/Wasserstoff-Austausch eine große Rolle spielt und mit der Wirkung des Aldosteron zusammenhängt. Wäre die beobachtete Katabolie und der begleitende Zellverfall für die erhöhten Zinkwerte verantwortlich, so hätte dieser Effekt sicherlich auch von HALSTED und SMITH beobachtet werden müssen. Die so gebundenden Mengen an Zink sind aber um Größenordnungen kleiner als die von uns gemessenen.

Eine Zinkbilanz zu erstellen ist uns nicht möglich, da uns die fäkale Ausscheidung fehlt, die unter physiologischen Bedingungen bis zu 90% ausmacht. Das drückt sich auch darin aus, daß die tägliche Zinkzufuhr in unserer Untersuchung 16,8 mg beträgt, was gut mit dem aus der Literatur (BERSIN, 1963) für eine Normaldiät bekannten Wert von 10 bis 15 mg/die übereinstimmt. Die tägliche urinäre Zinkausfuhr dagegen beläuft sich nur auf etwa 1 mg/die.

Die R u b i d i u m exkretion wurde gemessen (Tab. 1), weil es als Kaliumanalog anzusehen ist. Nach der ursprünglichen Beobachtung RINGER'S (1883), daß Rubidium dem Kalium physiologisch ähnlich ist, wurden Versuche gemacht, ⁸⁶Rb als tracer an Stelle von ⁴²K zu benutzen, das wegen seiner kurzen Halb-

wertzeit nicht geeignet ist (LOVE und BURCH, 1953). TYOR und ELDRIDGE (1956) sowie RELMAN (1956) beschrieben ähnliche Versuche. Sie maßen auch die renale Exkretion und stellten fest, daß Rubidium nach i.v. Injektion nur halb so schnell ausgeschieden wird wie Kalium.

KUNIN et al (1959) folgerten aus Experimenten an Hunden, daß Rubidium und Kalium in der Niere von sehr ähnlichen tubulären Mechanismen ausgeschieden werden. Die beiden Elemente reagierten gleich auf die Gabe von Merallurid, Acetazolamid, und BAL, und die Clearance von Rubidium, wie die von Kalium, hängt nicht vom Plasmaspiegel ab. Eine Arbeit von CHERTOK et al (1968) zeigte, daß Acetazolamid und Aldosteron in einer Dosis von bis zu 30 mcg/200 g-Ratte sehr wenig Einfluß auf die Exkretion von Rubidium hatten.

In unserer Untersuchung zeigte das Rubidium eine eindeutiger reziproke Relation zum Natrium als das Kalium. Zwar sind die Änderungen der Mittelwerte der Rubidium-Exkretion von Tag zu Tag kleiner als die entsprechenden Werte beim Kalium, aber auch die Streuung ist kleiner. So kommt es, daß der statistische Vergleich mehr signifikante Unterschiede ergibt, als es beim Kalium der Fall ist.

Die ausgesprochene Negativität der Rubidiumbilanzen bei unseren Probanden ist wohl auch eine Folge des kurzfristig verminderten

diätetischen Angebots: Das Rubidium in der menschlichen Nahrung stammt hauptsächlich aus tierischen Quellen, während Pflanzen und besonders Cerealien einen sehr niedrigen Rubidumgehalt haben (UNDERWOOD, 1971). Unsere Diät enthielt so nur 0,1 mg Rubidium/die. Auch die im Vergleich zum Natrium sehr hohe Einfuhr kann eine Rolle spielen, da das Kalium intrazelluläres Rubidium ersetzen kann. Eine normale Diät enthält, auf molarer Basis, viermal mehr Natrium als Kalium, in unserer Diät dagegen war etwa gleich viel Natrium und Kalium enthalten. Zweifellos verfügt der gesunde Körper über genügend Reserven, um eine solche temporäre Rubidium Defizienz zu überstehen - wenn es überhaupt unter Normalbedingungen eine physiologische Funktion für das Rubidium gibt. Da 75% des Rubidiums mit dem Urin ausgeschieden werden (BERSIN, 1963), fällt der von uns nicht gemessene Fäces-Anteil nicht so sehr ins Gewicht.

Unsere Ergebnisse stimmen nicht mit den oben erwähnten von CHERTOK et al (1968) überein. Eine Spezies-Differenz mag bestehen.

Der Na^+/Rb^+ -Q u o t i e n t (Tab 4 und Abb. 3) unterscheidet sich qualitativ nicht wesentlich vom Na^+/K^+ -Quotienten, was ein weiterer Hinweis auf die physiologische Ähnlichkeit der beiden Ionen ist, und auch darauf, daß die Rubidium-Exkretion von Aldosteron-abhängigen Mechanismen beeinflusst wird.

Es fällt schwer, für die Hypercalciurie (Tab. 1)

während der Untersuchung eine theoretische Erklärung zu geben, da eine Korrelierung mit der Gabe von Spironolactone nicht gelingt. Die Umkehr der Kurven liegt genau in der Mitte der Periode II, also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Natrium-Exkretion ein Überwiegen der Aldosteronwirkung über den Effekt von Spironolactone wahrscheinlich erscheinen läßt. Der Hyperaldosteronismus ist also einmal mit einem Anstieg, das andere Mal mit einem Abfall der Calcium-Exkretion verbunden, was einen Einfluss dieses Faktors unwahrscheinlich macht.

Betrachtet man die Calcium-Exkretionen (Tab. 1) und -Serumkonzentrationen, (Tab. 2) so fällt auf, daß die Änderungen der ersteren erheblich stärker ausgeprägt sind als die der letzteren. In Anbetracht der Tatsache, daß der Organismus im PTH über ein starkes Instrument zur Regulierung der Calcium-Homoeostase verfügt, ist das nicht überraschend.

Auch die Serumkonzentrationen des P h o s p h a t s (Tab. 2) sind wegen seiner großen physiologischen Bedeutung (WELT und BLYTHE, 1965) von einer Vielzahl von Mechanismen, einschließlich der adrenocorticalen Hormone und des Parathyreiden Hormons (PITTS, 1963) in engen Grenzen reguliert. Die fortschreitende Katabolie bei unseren Probanden setzt intrazelluläres Phosphor frei, was dann zu der erhöhten Serumkonzentration und Exkretion führt.

SUNDERMAN et al (1970) haben einen Anstieg im Serum - N i c k e l nach myokardialen Infarkt beschrieben. Der Ursprung dieses Nickel ist nicht klar. RYABOVA (1970) hat es im Herzmuskel gefunden, SUNDERMAN (1965) in der Beta-Globulin-Fraktion. Nickel war bisher als Spurenelement ohne besondere Funktion beschrieben worden, aber Untersuchungen von NIELSEN (1970) haben gezeigt, daß es biologisch wichtige Funktionen hat: Junge Hühner, die mit einer Nickel-defizienten Diät ernährt wurden, entwickelten verschiedene anatomisch faßbare Defekte. Eine Erklärung für den Verlauf der Nickel-Exkretionskurve (Tab. 1) zu geben, fällt nicht leicht. Da die Nickel-Exkretion im Laufe der Untersuchung sowohl aufwärts als auch abwärts von den Normalwerten variiert, kann die Katabolie, die ja von Anfang bis Ende gleichmässig ist, nicht die Ursache sein. Auch der Hyperaldosteronismus kann allein nicht verantwortlich sein, da die Umkehrpunkte der Nickel-Exkretionskurve nicht mit dem Wechsel vom Hyperaldosteronismus zum Überwiegen der Spironolactonewirkung zusammenfallen.

Auf die Diskussion von M a g n e s i u m, (Tab. 1 und 2), C a d m i u m, K u p f e r und K o b a l t (Tab. 1) wird verzichtet, da die für diese Elemente gewonnenen Daten keinen Anhalt für Veränderungen in der Exkretion ergeben. Auch aus der Literatur sind uns Abhängigkeiten der Exkretion dieser Elemente vom Aldosteronspiegel nicht bekannt. Für Magnesium käme eine solche Abhängigkeit nicht überraschend, da der Einfluß der Plasma-Magnesium-

Konzentration auf die Aldosteronsekretion von HELBER et al (1972) nachgewiesen wurde. Einen Effekt in umgekehrter Richtung könnte man aus teleologischen Gründen vermuten, er ist aber aus der vorliegenden Untersuchung nicht ersichtlich.

Die milde Azidose, die wir beobachten, ist ein Hinweis darauf, daß zu Ende der Untersuchung die Wirkung des Spironolactone doch stärker ist als die der hohen Aldosteronspiegel, denn typischerweise ist ein Hyperaldosteronismus mit einer hypokaliämischen Alkalose verbunden, eine Folge der Natriumkonservierung auf Kosten der Kalium- und Wasserstoffionen (MUDGE, 1965).

Den leichten, nicht signifikanten Anstieg des Cortisol (Tab. 6 und Abb. 7) könnte man als Folge des Stress erklären, dem die Probanden ausgesetzt sind. Dies wäre somit ein ganz unspezifischer Effekt. Es ist aber auch nicht auszuschliessen, daß die Cortisolsekretion stimuliert werden kann, wenn ein Wirkstoff ins Spiel kommt, der eine vermehrte Natriumausscheidung bewirkt. Der mineralocorticoide Effekt des Cortisol mit seiner Natriumretention könnte dann, zusammen mit dem viel stärkeren des Aldosteron, als physiologische Gegenregulation angesehen werden.

Daß trotz der bei den meisten Probanden auftretenden erheblichen (bis mehr als hundertfachen) Zunahme der Aldosteron-Sekretionsraten (Tab. 6 und Abb. 7) keine statistische Signifikanz resultiert, liegt an der großen Streuung. Erstaunlich ist, daß

in zwei Probanden sogar ein Abfall der Aldosteronsekretion unter der Gabe von 300 mg/die Spironolactone gemessen wurde, nachdem sie in der Periode I mit einem normalen Anstieg reagierten. Ein ähnliches Verhalten wird auch von FRIIS (1972) in einer Studie beschrieben; er berichtet, daß unter 20 Patienten mit Herzversagen, die mit Spironolactone behandelt wurden, zwar alle mit einer Steigerung der Aldosteronsekretion antworteten, daß diese aber von Patient zu Patient starke Unterschiede aufwies. Sie war nach 100 mg/die Spironolactone wesentlich stärker als nach einer zumindest äqui-diuretischen Dosis von 80 mg/die Furosemid (LASIX-Hoechst). Diese Aldosteronzunahme ist somit nicht durch eine Hypovolämie bedingt, sondern muß eine Folge der kompetitiven Hemmung zwischen Aldosteron und Spironolactone sein.

Noch erstaunlicher ist, daß bei einer Betrachtung nicht der Mittelwerte, sondern der individuellen Kurven in Perioden II und III für die einzelnen Probanden keinerlei Relation zwischen der Höhe des Aldosteronanstiegs und den davon theoretisch abhängigen Parametern (Urinvolumen, Natriumexkretion, Na^+/K^+ -Quotient) sichtbar ist. Der Proband, dessen Aldosteronsekretion in Periode II 4000 und in Periode III sogar den unseres Wissens noch nicht beobachteten Wert von über 30000 microg erreichte, hat trotzdem einen Na^+/K^+ -Quotienten von 1, 14 bzw. 2, 75. Diese Quotienten liegen durchaus innerhalb der Gruppe.

Unsere Beobachtung, daß eine Steigerung der Spironolactone-Dosis auf 600 mg/die zu einer noch vermehrten Natriurese und zu einer Normalisierung des Natrium-Kalium-Quotienten (und des Na^+/Rb^+ -Quotienten) führt, und daß diese bei der niedrigeren Dosis subnormal, wenn auch gegenüber Periode I verbessert, geblieben waren, läßt sich damit vereinbaren, daß es sich bei der Aldosteron-Spironolactone-Interaktion um eine kompetitive Inhibition handelt (KAGAWA, 1959). Die Normalisierung des Na^+/K^+ -Quotienten in dem oben erwähnten Probanden angesichts einer Aldosteronsekretion von 30000 microg ist allerdings mit dem Konzept der kompetitiven Hemmung nicht vereinbar: In Periode II ist bei diesem Probanden der Na^+/K^+ -Quotient bei einer Aldosteronsekretion von etwa 4000 mcg subnormal (Abb. 7). In Periode III steigt der Quotient wieder auf einen normalen Wert - trotz der Tatsache, daß einer 7- bis 8fachen Erhöhung der Aldosteroninkretion nur eine Verdoppelung der Dosis des Antagonisten gegenübersteht.

Es scheint, daß die zur Aufrechterhaltung der Elektrolyt-Homöostase notwendigen Aldosteronmengen von einem Individuum zum anderen stark schwanken, und daß infolgedessen die Aldosteronproduktion in Antwort auf die bekannten auslösenden Faktoren in ihrem Ausmaß nicht vorhergesagt werden kann: Die Natriumdepletion in Periode I steigert die Aldosteronproduktion in 7 von 8 Fällen in der bekannten Weise. Der durch das Spironolactone gegebene weitere Stimulus treibt die Aldosteronproduktion in 3 von 7 Fällen noch mehr in die Höhe, wobei jedoch dieser Anstieg

im Unterschied zu dem in Periode I jetzt individuell sehr verschieden ist, so daß bei einzelnen Probanden sehr hohe Werte gemessen werden. Es ergibt sich die paradoxe Situation, daß eine enorm gestiegene Aldosteroninkretion durchaus nicht dem klinischen Bild eines Hyperaldosteronismus entsprechen muß, was dann auch wieder bedeutet, daß die aufwendige, teure und nur in Speziallabors für sorgfältig ausgewählte Patienten ausführbare Bestimmung der Aldosteronsekretion ein nicht so verlässlicher Indikator für die Therapiebedürftigkeit eines Hyperaldosteronismus ist wie die von dem einfachsten klinischen Labor durchführbare Bestimmung des Na^+/K^+ -Quotienten im Urin. Es ergibt sich weiter, daß die Höhe des Aldosteronspiegels bei gleichzeitiger Gabe von Spironolactone auf die Erholung des Na^+/K^+ -Quotienten nicht in jedem Fall Einfluß hat, auch wenn sie enorme Werte erreicht.

Eine theoretische Erklärung dieses Hyperaldosteronismus sine Hyperaldosteronismus ist noch zu suchen.

F: ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Elf klinisch gesunde Medizinstudenten werden 15 Tage lang mit einer standardisierten, Hyperaldosteronismus-induzierenden Diät ernährt.
- 2) Ein sekundärer Hyperaldosteronismus mit auf das vierfache der Kontrollwerte erhöhten Aldosteronsekretionsraten kommt innerhalb von 5 Tagen zur Ausbildung, wie aus verschiedenen Parametern (Aldosteron-Sekretionsraten, Na^+/K^+ -Quotient, Beeinflussbarkeit durch Spironolactone, etc.) ersichtlich ist.
- 3) Spironolactone (ALDACTONE) wird dann in Dosen von 300 und 600 mg/die oral für je 5 Tage gegeben.
- 4) Die Urinausscheidungen von 10 physiologisch bedeutsamen oder als Spurenelemente bekannten Ionen (Na, Mg, K, Ca, Co, Ni, Cu, Zn, Rb, Cd) werden atom-absorptions-spectrophotometrisch, die von Chlorid und Phosphat mit konventionellen Methoden bestimmt. Aldosteron- und Cortisolsekretionsraten werden mit der Doppel-Isotopen-Verdünnungsmethode gemessen. Die Serumkonzentrationen von Na, Mg, K, Ca, Zn, Cl und PO_4 werden in jeder Periode zweimal erfasst.
- 5) Die Natriumausscheidung fällt mit Ausbildung des sekundären

Hyperaldosteronismus ab, um unter der Gabe von 300 mg/die Spironolactone vorübergehend und von 600 mg/die endgültig wieder auf Normalwerte anzusteigen. Die Serumkonzentrationen bleiben während der ersten 10 Tage im Bereich der Norm; 600 mg/die führt zur Hyponatriämie.

Das Verhalten des Chlorid ist analog zum Natrium.

Die Kaliumexkretion steigt zunächst reziprok zur Natriumexkretion an, beginnt unter 300 mg/die Spironolactone zunächst abzufallen, zeigt aber nach 3 Tagen einen kurzfristigen Anstieg. 600 mg/die Spironolactone führt dann zu einem andauerndem Abfall.

Die physiologische Analogie des Rb mit dem K bestätigt sich auch in dieser Untersuchung.

Die Urinexkretion und die Serumkonzentration des Zn steigen über die gesamte Zeit der Untersuchung kontinuierlich an, ohne daß ein Einfluß des Hyperaldosteronismus bzw. des Spironolactone sichtbar ist. Das Verhalten des Zink kann als Funktion der Katabolie betrachtet werden.

Die Nickelexkretion im Urin steigt nach einem initialen Abfall bei Ausbildung des Hyperaldosteronismus an, sobald 300 mg/die Spironolactone gegeben wird. 600 mg/die Spiro-

nolactone allerdings bringt wieder einen Abfall. Diese Änderungen sind signifikant bis hochsignifikant.

Soweit für die Diskussion der übrigen Ionen Änderungen in der Exkretion nachweisbar sind, kann keine Beziehung zum Aldosteron und/oder Spironolactone nachgewiesen werden.

- 6) Die Na^+/K^+ - und Na^+/Rb^+ -Quotienten im Urin fallen bei Beginn der Untersuchung in Bereiche ab, die einen Hyperaldosteronismus anzeigen. 300 mg/die Spironolactone führt zu einer passageren, 600 mg/die zu einer permanenten Erholung der Quotienten.
- 7) Die Cortisolsekretionsraten steigen geringfügig und nicht signifikant an.
- 8) Die Aldosteronsekretionsraten steigen bei den meisten, aber nicht bei allen, Probanden an, sowohl unter dem Einfluß der H_2O - und Natriumrestriktion, als auch, teilweise stärker, unter Spironolactone Gabe. Die tatsächliche Höhe der Aldosteronsekretionsraten, die bis zu einem Faktor von 100 variiert, und in einem Fall 30,000 mcg erreicht, hat keinen Einfluß auf die Na^+/K^+ - und Na^+/Rb^+ -Quotienten im Urin, noch auf die anderen gemessenen Parameter, bei den betreffenden Probanden. Diese Tatsache läßt es gerechtfertigt erscheinen, von einem "Hyperaldosteronismus sine Hyper-

aldosteronismus", d.h. von einem Hyperaldosteronismus ohne funktionelle Relevanz zu sprechen.

- 9) Alle Probanden unterliegen einer stark negativen Stickstoffbilanz und einem Gewichtsverlust von 10% des ursprünglichen Gewichts.

Diese Ergebnisse sind in dem folgenden Schema dargestellt:

	Periode I	Periode II	Periode III
	(diätet. induz. Hyperald.)	(idem + 300 mg/d Spironolactone)	(idem + 600 mg/d Spironolactone)
Na- Exkr.	-	+/-	+
K "	+	-(+)- ^{x)}	-
Rb "	+	-	-
Zn "	+	+	+
Ni "	-	+	-
Na ⁺ /K ⁺	-	+/-	+
Na ⁺ /Rb ⁺	-	+/-	+
N-Bil	-	-	-
Cortisol	0	+	+
Aldosteron	+	+/0/- ^{xx)}	+

^{x)} Anstieg am 3. Tag

^{xx)} unheitliche Veränderungen

- 10) Das Verhalten der Aldosteronsekretionsraten, der Ausscheidungen von Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cl^- und der Na^+/K^+ - und Na^+/Rb^+ -Quotienten lässt die Annahme berechtigt erscheinen, daß Aldosteronrezeptoren durch Spironolactone oral bei Tagesdosen von 300 mg nur passager, bei solchen von 600 mg jedoch wenigstens 5 Tage lang total blockiert werden. Die letztgenannte Dosis jedoch liegt nach den vorliegenden Ergebnissen bei oraler Applikation über der therapeutischen Toleranzgrenze.

Während der diätetisch induzierte Hyperaldosteronismus bei allen Probanden mit einer Ausnahme gleiche Ausmasse annimmt, ist der auf Spironolactone folgende nicht einheitlich.

ANHANG

Aus Raumgründen mußten einige der folgenden Tabellen über mehrere Seiten geschrieben werden. Deshalb wurden am Kopf der Tabellen die jeweilige Periode und die jeweiligen Versuchstage angegeben.

Kurze Erklärungen zu jeder Abbildung sind in den Legenden gegeben. Perioden und Versuchstage sind ebenfalls bezeichnet.

Die Punkte in Abbildung 7 über den Aldosteron-Sekretionsraten stellen die Na^+/K^+ -Quotienten dar und beziehen sich auf die rechte Skala.

PERIODE I

Versuchstag	1	2	3	4	5	Kontrollwert
Na (mval)	173 [±] 17,5	110 [±] 6,7	78 [±] 6,8	54 [±] 6,4	44 [±] 4,2	173 [±] 7,9
Mg (mval)	10,2 [±] 1,08	9,60 [±] 0,74	10,9 [±] 0,66	10,15 [±] 0,52	9,92 [±] 0,78	8,54 [±] 0,54
K (mval)	74,5 [±] 7,5	72,8 [±] 5,6	82,6 [±] 5,9	94,1 [±] 5,9	86,6 [±] 5,2	76,6 [±] 5,19
Ca (mval)	10,4 [±] 0,87	11,5 [±] 1,2	13,1 [±] 1,32	12,8 [±] 1,37	12,4 [±] 1,01	7,6 [±] 0,8
Co (mg)	0,24 [±] 0,021	0,21 [±] 0,011	0,16 [±] 0,096	0,21 [±] 0,077	0,20 [±] 0,013	0,17 [±] 0,010
Ni (mg)	0,18 [±] 0,025	0,14 [±] 0,011	0,14 [±] 0,007	0,15 [±] 0,011	0,13 [±] 0,011	0,17 [±] 0,01
Cu (mg)	0,08 [±] 0,007	0,06 [±] 0,006	0,06 [±] 0,006	0,06 [±] 0,006	0,06 [±] 0,006	0,06 [±] 0,003
Zn (mg)	0,72 [±] 0,10	0,67 [±] 0,05	0,70 [±] 0,07	0,95 [±] 0,11	0,93 [±] 0,11	0,57 [±] 0,04
Rb (mg)	1,91 [±] 0,27	1,90 [±] 0,16	1,95 [±] 0,13	2,32 [±] 0,12	2,05 [±] 0,11	1,66 [±] 0,12
Cd (mg)	0,06 [±] 0,005	0,04 [±] 0,003	0,05 [±] 0,004	0,04 [±] 0,003	0,03 [±] 0,003	0,05 [±] 0,003
Cl (mval)	203 [±] 46	109 [±] 8	100 [±] 8	100 [±] 11	80 [±] 6	170-254
PO ₄ (mval)	49 [±] 5	43 [±] 4	46 [±] 2	54 [±] 3	50 [±] 3	43-106
N (g)	13,2 [±] 0,62	14,7 [±] 0,93	13,8 [±] 0,64	15,2 [±] 1,17	15,4 [±] 1,37	10-15

Tab. 1: Tägliche Exkretionsmengen im Urin, $\bar{x} \pm$ s.e.m.

PERIODE II

Versuchstag	6	7	8	9	10	Kontrollwert
Na (mval)	$\underline{10,5 \pm 10,6}$	$\underline{132 \pm 15,3}$	$\underline{161 \pm 10,8}$	$\underline{118 \pm 7,5}$	$\underline{95 \pm 11,4}$	$\overset{+}{173-7,9}$
Mg (mval)	$\underline{9,94 \pm 0,42}$	$\underline{9,74 \pm 0,66}$	$\underline{10,2 \pm 0,86}$	$\underline{10,8 \pm 1,14}$	$\underline{8,98 \pm 0,92}$	$\overset{+}{8,54 \pm 0,54}$
K (mval)	$\underline{69,3 \pm 5,7}$	$\underline{73,4 \pm 5,1}$	$\underline{92,0 \pm 10,2}$	$\underline{84,1 \pm 6,2}$	$\underline{81,6 \pm 4,6}$	$\overset{+}{76,6 \pm 5,19}$
Ca (mval)	$\underline{13,0 \pm 1,74}$	$\overset{+}{\underline{14,4 \pm 1,72}}$	$\underline{14,9 \pm 1,71}$	$\underline{13,1 \pm 1,37}$	$\underline{12,3 \pm 1,62}$	$\overset{+}{7,6 \pm 0,8}$
Co (mg)	$\underline{0,20 \pm 0,027}$	$\underline{0,23 \pm 0,016}$	$\underline{0,24 \pm 0,022}$	$\overset{+}{\underline{0,21 \pm 0,013}}$	$\underline{0,19 \pm 0,021}$	$\overset{+}{0,17 \pm 0,010}$
Ni (mg)	$\underline{0,16 \pm 0,011}$	$\underline{0,17 \pm 0,013}$	$\underline{0,18 \pm 0,014}$	$\underline{0,20 \pm 0,015}$	$\underline{0,19 \pm 0,015}$	$\overset{+}{0,17 \pm 0,01}$
Cu (mg)	$\underline{0,06 \pm 0,009}$	$\underline{0,07 \pm 0,010}$	$\underline{0,05 \pm 0,006}$	$\underline{0,06 \pm 0,006}$	$\underline{0,06 \pm 0,007}$	$\overset{+}{0,06 \pm 0,003}$
Zn (mg)	$\underline{1,09 \pm 0,13}$	$\underline{1,05 \pm 0,11}$	$\underline{1,13 \pm 0,12}$	$\overset{+}{\underline{1,03 \pm 0,10}}$	$\underline{1,16 \pm 0,22}$	$\overset{+}{0,57 \pm 0,04}$
Rb (mg)	$\underline{1,65 \pm 0,06}$	$\underline{1,42 \pm 0,12}$	$\underline{1,53 \pm 0,15}$	$\underline{1,65 \pm 0,07}$	$\underline{1,79 \pm 0,09}$	$\overset{+}{1,66 \pm 0,12}$
Cd (mg)	$\underline{0,04 \pm 0,004}$	$\underline{0,05 \pm 0,002}$	$\overset{+}{\underline{0,06 \pm 0,004}}$	$\overset{+}{\underline{0,04 \pm 0,003}}$	$\overset{+}{\underline{0,03 \pm 0,003}}$	$\overset{+}{0,05 \pm 0,003}$
Cl (mval)	$\underline{124 \pm 9}$	$\underline{168 \pm 12}$	$\overset{+}{\underline{171 \pm 11}}$	$\underline{130 \pm 8}$	$\underline{110 \pm 10}$	$\overset{+}{170-254}$
PO ₄ (mval)	$\underline{50 \pm 2}$	$\underline{42 \pm 2}$	$\overset{+}{\underline{51 \pm 4}}$	$\overset{+}{\underline{53 \pm 3}}$	$\overset{+}{\underline{59 \pm 4}}$	$\overset{+}{43-106}$
N (g)	$\underline{16,7 \pm 1,50}$	$\overset{+}{\underline{15,7 \pm 1,00}}$	$\overset{+}{\underline{15,5 \pm 1,17}}$	$\overset{+}{\underline{15,7 \pm 1,00}}$	$\overset{+}{\underline{17,6 \pm 1,52}}$	$\overset{+}{10-15}$

Tab. 1: Tägliche Exkretionsmengen im Urin, $\bar{x} \pm$ s.e.m.

PERIODE III

Versuchstag	11	12	13	14	15	Kontrollwert
Na (mval)	$117 \pm 10,6$	$125 \pm 12,0$	$123 \pm 17,8$	$122 \pm 13,5$	$166 \pm 14,8$	$173 \pm 7,9$
Mg (mval)	$11,0 \pm 0,84$	$9,98 \pm 0,56$	$9,92 \pm 1,12$	$9,82 \pm 0,98$	$9,96 \pm 0,90$	$8,54 \pm 0,54$
K (mval)	$82,0 \pm 4,5$	$76,4 \pm 5,1$	$75,4 \pm 6,2$	$71,3 \pm 13,2$	$61,6 \pm 5,7$	$76,6 \pm 5,19$
Ca (mval)	$12,4 \pm 1,63$	$12,4 \pm 1,25$	$11,1 \pm 1,28$	$10,5 \pm 1,41$	$9,2 \pm 2,65$	$7,6 \pm 0,8$
Co (mg)	$0,21 \pm 0,022$	$0,26 \pm 0,016$	$0,21 \pm 0,025$	$0,18 \pm 0,024$	$0,24 \pm 0,027$	$0,17 \pm 0,010$
Ni (mg)	$0,23 \pm 0,031$	$0,21 \pm 0,017$	$0,18 \pm 0,019$	$0,20 \pm 0,029$	$0,19 \pm 0,07$	$0,17 \pm 0,01$
Cu (mg)	$0,07 \pm 0,009$	$0,06 \pm 0,006$	$0,05 \pm 0,006$	$0,06 \pm 0,012$	$0,10 \pm 0,027$	$0,06 \pm 0,003$
Zn (mg)	$1,20 \pm 0,13$	$1,16 \pm 0,14$	$1,30 \pm 0,13$	$1,38 \pm 0,16$	$1,41 \pm 0,25$	$0,57 \pm 0,04$
Rb (mg)	$1,72 \pm 0,09$	$1,64 \pm 0,11$	$1,76 \pm 0,17$	$1,71 \pm 0,26$	$1,90 \pm 0,34$	$1,66 \pm 0,12$
Cd (mg)	$0,05 \pm 0,004$	$0,05 \pm 0,006$	$0,04 \pm 0,002$	$0,05 \pm 0,004$	$0,07 \pm 0,15$	$0,05 \pm 0,003$
Cl (mval)	125 ± 10	147 ± 17	134 ± 13	129 ± 17	174 ± 12	170 ± 254
PO ₄ (mval)	65 ± 4	59 ± 5	61 ± 4	78 ± 8	77 ± 8	43 ± 106
N (g)	$19,1 \pm 0,91$	$16,7 \pm 2,26$	$17,5 \pm 1,25$	$18,5 \pm 1,64$	$16,0 \pm 5,21$	10 ± 15

Tab. 1: Tägliche Exkretionsmengen im Urin, $\bar{x} \pm$ s.e.m.

Versuchstag	4	6	9	11	14	16	Kontrollwert
Na (mval/l)	134 ⁺ 1,8	131 ⁺ 1,0	137 ⁺ 2,3	134 ⁺ 1,8	138 ⁺ 1,8	121 ⁺ 2,3	137-142
Mg (mval/l)	1,82 ⁺ 0,03	1,76 ⁺ -0,04	1,85 ⁺ 0,03	1,22 ⁺ 0,02	1,81 ⁺ 0,04	1,70 ⁺ 0,02	1,5-2,5
K (mval/l)	4,73 ⁺ 0,13	4,53 ⁺ 0,10	5,27 ⁺ 0,08	4,94 ⁺ 0,10	5,07 ⁺ 0,19	5,32 ⁺ 0,21	3,5-5,0
Ca (mval/l)	5,27 ⁺ 0,18	5,23 ⁺ 0,15	5,57 ⁺ 0,08	5,21 ⁺ 0,07	4,90 ⁺ 0,03	4,96 ⁺ 1,6	4,5-5,5
Zn (mcg%)	101 ⁺ 3	99 ⁺ 4	81 ⁺ 4	119 ⁺ 4	138 ⁺ 5	128 ⁺ 2	120-20
Cl (mval/l)	106 ⁺ 7,5	106 ⁺ 3,9	103 ⁺ 5,8	102 ⁺ 8,8	106 ⁺ 10,8	103 ⁺ 14,8	98-106
PO ₄ (mval/l)	2,28 ⁺ 0,08	1,90 ⁺ 0,06	2,32 ⁺ 0,07	2,25 ⁺ 0,08	2,38 ⁺ 0,11	2,17 ⁺ 0,17	1,45-2,76

Tab. 2: Serumkonzentrationen von Na, Mg, K, Ca, Zn, Cl und PO₄ Ionen, $\bar{x} \pm$ s.e.m.

PERIODE I

Versuchstag	1	2	3	4	5	Kontrollwert
Na (mval/d)	-87	-22	+ 9	+35	+43	+0
K (mval/d)	+15	+18	+ 8	- 5	+ 3	+0
N (g/d)	-1,2	-2,6	-1,8	-3,2	-3,4	+0
H ₂ O (ml/d)	-208	-100	-81	+72	-10	+0

Tab. 3: Natrium-, Kalium-, Stickstoff-, und Wasserbilanzen, $\bar{x}$

Na ⁺ /K ⁺	2,33 ^{+0,23}	1,50 ^{+0,11}	0,95 ^{+0,05}	0,57 ^{+0,05}	0,51 ^{+0,05}	2,17 ^{+0,16}
Na ⁺ /Rb ⁺	7,73 ^{+0,96}	4,96 ^{+0,60}	3,42 ^{+0,35}	1,98 ^{+0,31}	1,82 ^{+0,22}	8,35 ^{+0,72}

Tab. 4: Na⁺/K⁺ - und Na⁺/Rb⁺-Quotienten, $\bar{x} \pm$ s.e.m.

Urin-Vol. (ml/d)	1208 ⁺¹⁵⁷	1100 ⁺⁹⁷	1081 ⁺⁹⁵	928 ⁺⁷²	1010 ⁺⁶²	1200-1500
Spez.Gew. Urin	1024	1022	1024	1025	1021	1015-1025
Körpergew. (kg)	80,2 ^{+3,5}	79,6 ^{+3,4}	79,0 ^{+3,3}	78,5 ^{+3,3}	78,3 ^{+3,3}	80,2 ^{+3,5}

Tab. 5: Urinvolumina, spez. Gewicht des Urins, und Körpergewichte, $\bar{x} \pm$ s.e.m.

PERIODE II

Versuchstag	6	7	8	9	10	Kontrollwert
Na (mval/d)	-17	-48	-74	-30	-9	± 0
K (mval/d)	+20	+15	-3	+5	+8	± 0
N (g/d)	-4,6	-3,7	-3,4	-3,7	-5,6	± 0
H ₂ O (ml/d)	-123	-325	-242	-34	-3	± 0

Tab. 3: Natrium-, Kalium-, Stickstoff-, und Wasserbilanzen, $\bar{x}$

Na^+/K^+	$1,51 \pm 0,26$	$1,83 \pm 0,20$	$1,75 \pm 0,12$	$1,41 \pm 0,13$	$1,17 \pm 0,09$	$2,17 \pm 0,16$
Na^+/Rb^+	$5,44 \pm 0,64$	$7,95 \pm 0,64$	$9,05 \pm 0,43$	$6,12 \pm 0,30$	$4,56 \pm 0,50$	$8,35 \pm 0,72$

Tab. 4: Na^+/K^+ - und Na^+/Rb^+ -Quotienten, $\bar{x} \pm \text{s.e.m.}$

Urin-Vol. (ml/d)	1123 ± 90	1325 ± 116	1142 ± 110	1034 ± 87	1003 ± 114	1200-1500
Spez. Gew, Urin	1022	1018	1021	1025	1025	1015-1025
Körpergew. (kg)	$78,9 \pm 3,5$	$78,6 \pm 3,5$	$78,3 \pm 3,5$	$77,7 \pm 3,4$	$77,2 \pm 3,3$	$80,2 \pm 3,5$

Tab. 5: Urinvolumina, spez. Gewicht des Urins, und Körpergewichte, $\bar{x} \pm \text{s.e.m.}$

PERIODE III

Versuchstag	11	12	13	14	15	Kontrollwert
Na (mval/d)	-30	-39	-35	35	-78	± 0
K (mval/d)	+8	+13	+15	+18	+3	± 0
N (g/d)	-7,1	-4,7	-5,5	-6,5	-3,9	± 0
H ₂ O (ml/d)	+273	+257	+252	+308	+167	± 0

Tab. 3: Natrium-, Kalium-, Stickstoff-, und Wasserbilanzen, $\bar{x}$

Na^+/K^+	$1,43 \pm 0,10$	$1,63 \pm 0,11$	$1,63 \pm 0,19$	$1,70 \pm 0,33$	$2,68 \pm 0,20$	$2,17 \pm 0,16$
Na^+/Rb^+	$5,78 \pm 0,58$	$6,52 \pm 0,71$	$5,97 \pm 0,80$	$6,13 \pm 1,23$	$7,48 \pm 2,23$	$8,35 \pm 0,72$

Tab. 4: Na^+/K^+ - und Na^+/Rb^+ -Quotienten, $\bar{x} \pm \text{s.e.m.}$

Urin-Vol. (ml/d)	1227 $\pm$ 163	1243 $\pm$ 200	1248 $\pm$ 146	1192 $\pm$ 175	1333 $\pm$ 385	1200-1500
Spez.Gew. Urin	1023	1021	1020	1020	1020	1015-1025
Körpergew.	74,0 $\pm$ 0,9	73,7 $\pm$ 0,9	73,5 $\pm$ 0,9	72,9 $\pm$ 1,0	72,5 $\pm$ 1,3	80,2 $\pm$ 3,5

Tab. 5: Urinvolumina, spez. Gewicht des Urins, und Körpergewichte, $\bar{x} \pm \text{s.e.m.}$

Periode	I	II	III	
I	32,4	-	42,6	Kontrollwert: 25,5 - 56,7 CORTISOL
II	48,4	68,8	-	
III	27,1	-	56,9	
IV	40,3	39,5	-	
V	32,1	92,4	-	
VI	35,2	42,2	-	
VII	-	28,2	50,8	
VIII	63,3	61,7	-	
I	690	-	1522	Kontrollwert: 92 - 212 ALDOSTERON
II	1083	1958	-	
III	485	4036	30809	
IV	721	398	2116	
V	633	458	-	
VI	570	558	-	
VII	676	348	250	
VIII	130	460	-	

Tab. 6: Cortisol- und Aldosteron-Sekretionsraten,
mg (Cortisol) und mcg (Aldosteron)

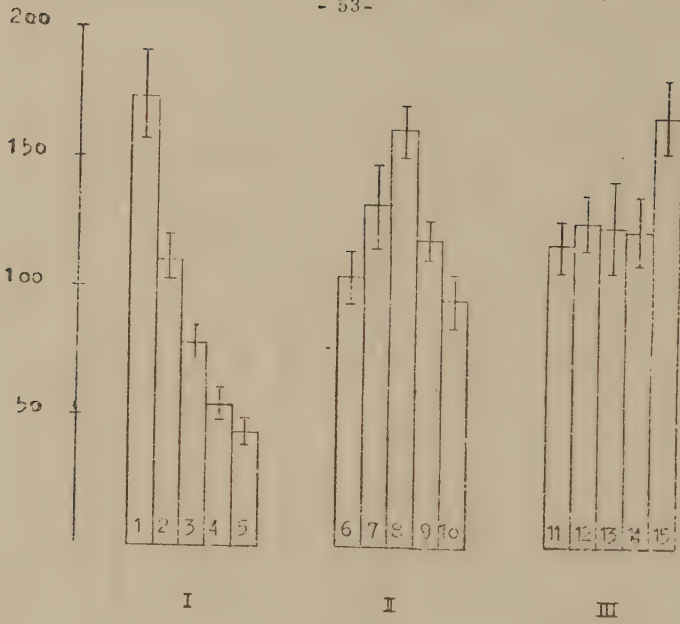


Abb. 1 und 2: Na⁺- (oben) und K⁺- (unten) Exkretionen im Urin, $\bar{x} \pm \text{s.e.m.}$ (mval/d).



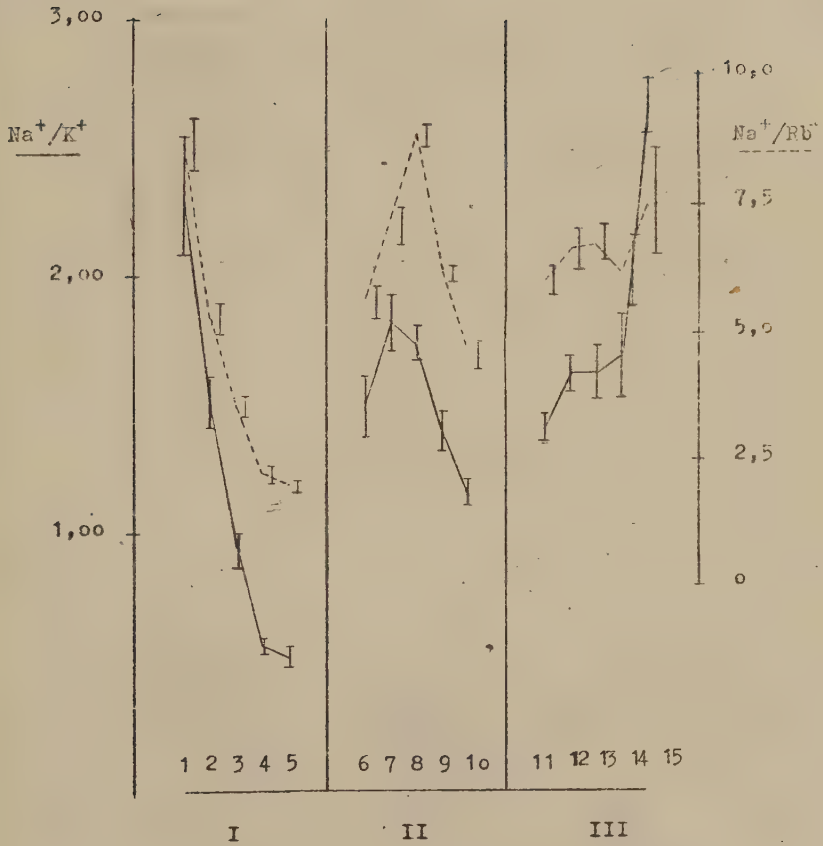


Abb. 3: Na^+/K^+ - und Na^+/Rb^+ - Quotienten
im Urin, $\bar{x} \pm \text{s.e.m.}$

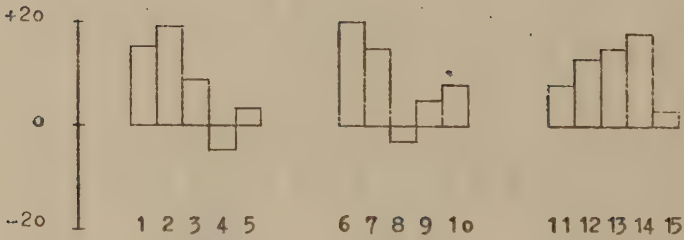
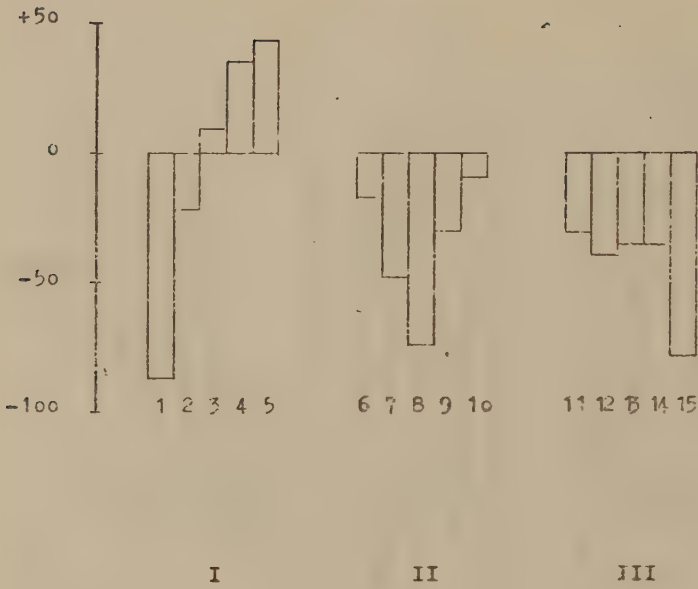
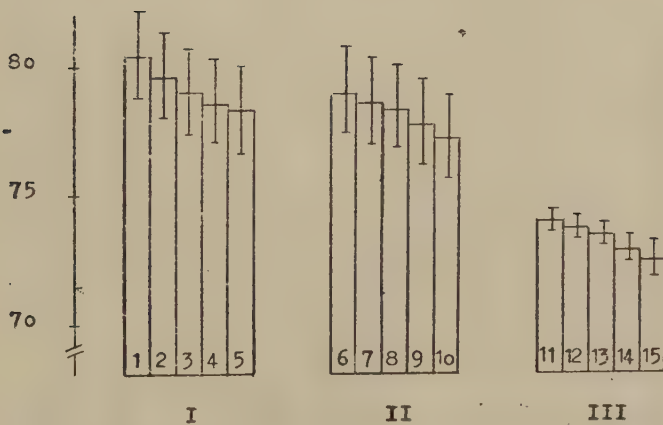


Abb. 4: Na⁺- (oben) und K⁺- (unten)
Bilanzen (mval/d)



Abb. 5: oben N-Bilanz (g/d)
 unten Körpergewicht, $\bar{x} \pm \text{s.e.m.}$ (kg)



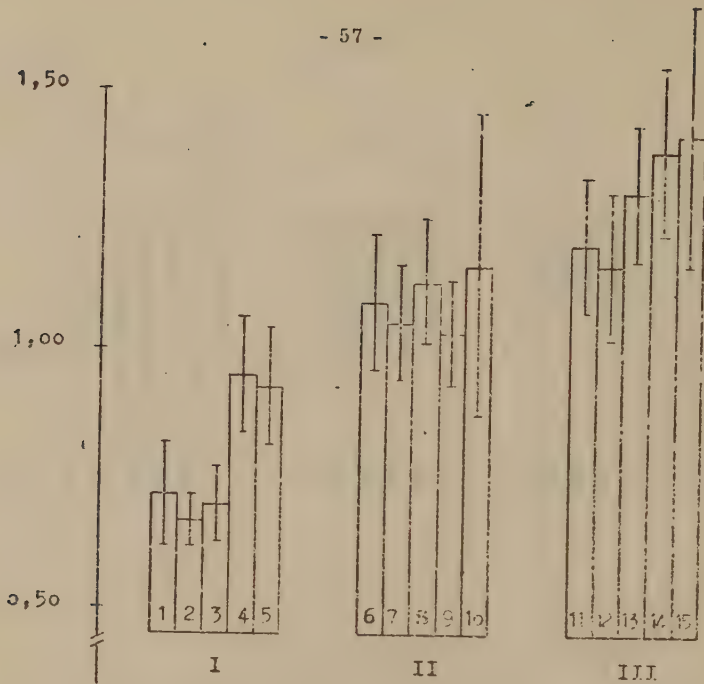
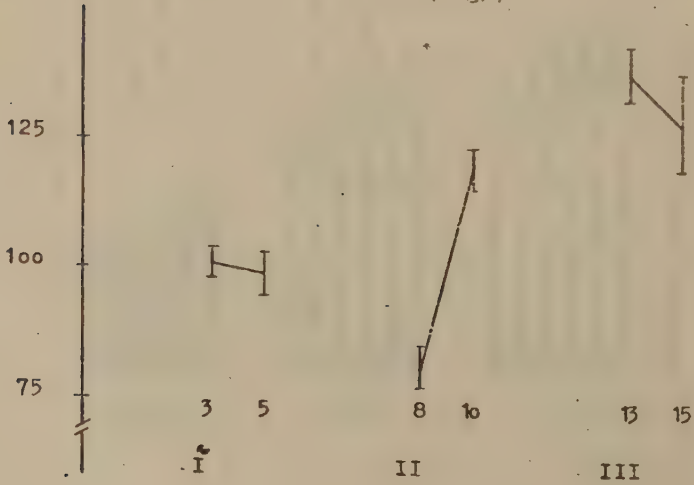


Abb. 6: Zn-Exkretionen im Urin, $\bar{x} \pm \text{s.e.m.}$, (mg/d) oben, und unter Zn-konzentrationen in Serum, $\bar{x} \pm \text{s.e.m.}$ (mcg%)



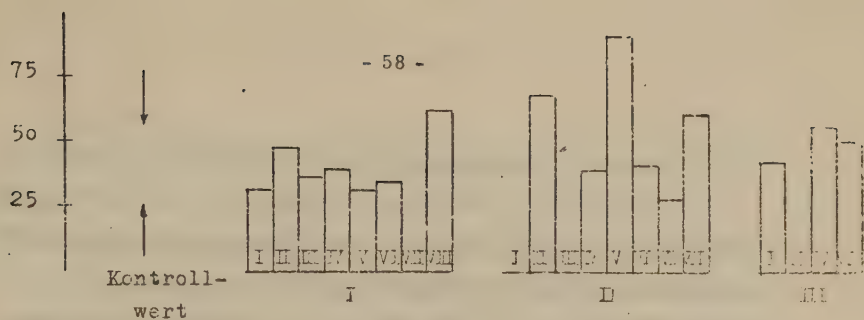
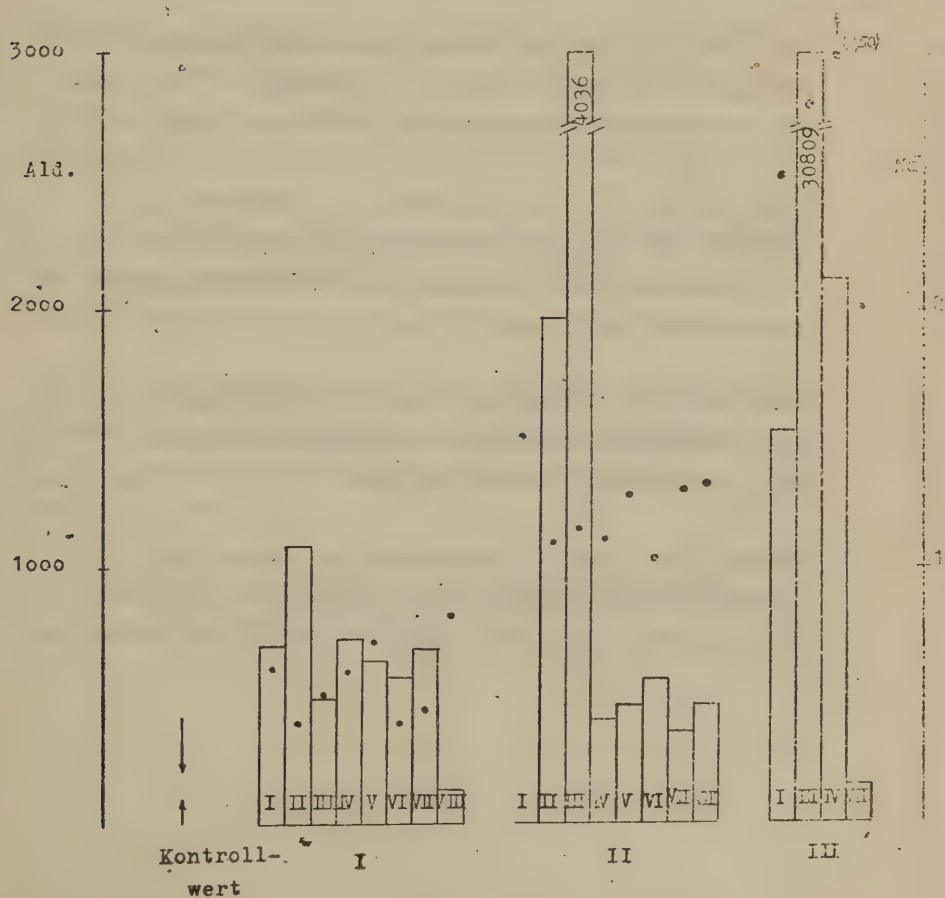


Abb. 7: Cortisol- (oben, mg/d) und Aldosteron- (unten, mcg/d, mit Na^+/K^+) Sekretionsraten der einzelnen Probanden



LITERATUR

AHNEFELD, F. W. und L. FODOR: Zinkmetabolismus in der postoperativen Phase. Vortrag gehalten auf dem IX. International Congress of Nutrition, Mexico, Sep. 1972

BERSIN, T.: Biochemie der Mineralien und Spurenelemente, S. 378-379 Akad. Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main, 1963

CHERTOK, R. J., S. LAKE, und W. HITCHMAN: Effects of potassium, rubidium, Diamox, and aldosterone on ^{86}Rb retention in the rat. Health Physics, 15: 519-526, 1968

CONSALAZIO, C. F., L. R. MATOUSH, R. A. NELSON, R. A. HARDING, und J. E. CANHAM: Excretion of sodium, potassium, magnesium and iron in human sweat and relation of each to balance and requirements. J. Nutr. 79: 407-415, 1963

CONSTAM, G. R., W. LEEMAN, und F. ALMASY: Über die Zinkausscheidung im Harn bei Diabetikern. Schweiz. Med. Wochenschr. 88: 1103-1105, 1958

DEMING, Q. B., und J. A. LUETSCHER, Jr: Bioassay of desoxycorticosterone-like material in urine. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 73: 171-175, 1950

ESCHNER, J., L.FODOR und F.W.AHNEFELD: Vorläufiger Bericht über die intraoperative Anwendung von Aldactone bei abdominal-chirurgischen Eingriffen S. 179-183 Extrarenal Activity of Aldosterone and its Antagonists. Proceedings of a Symposium held at Nice, 29. September bis 1. Oktober, 1971. Excerpta Medica, 1972

EVANS Electroselenium Ltd., Halstead, Essex, England, 1967

FRIIS, Th.: Aldosterone secretion rate during spironolactone treatment, S. 35-37 Extrarenal Activity of Aldosterone and its Antagonists. Proceedings of a Symposium held at Nice, 29. September bis 1. Oktober, 1971, Excerpta Medica, 1972

FROST, D.: Tabellen zulässiger Ganzkörperbestrahlung, S. 37-53. Praktischer Strahlenschutz, Walter de Gruyter & Co. Berlin, 1960

GEISLER, Ch., A.STACHER, W.STOECKL und M. WEISER.: Der Plasmazinkgehalt bei Patienten mit internen, besonders hämatologischen Erkrankungen. Wien, klin. Wochenschr. 84: 171-175, 1972

HALSTED, J.A., und J.C.SMITH, Jr.: Plasma-Zinc in Health and Disease. The Lancet I, 322-324, 1970

HELBER, A., K. HAYDUK, W. NOWACZYNSKI, H. M. BRECHT, O. KÜCHEL und J. GENEST: Zur Beeinflussung der Aldosteronsekretion des Hundes durch veränderte Plasma-Magnesium-Konzentration. Res. exp. Med. 157: 336-346, 1972

INGLE, D. J.: Permissibility of hormone action. A review. Acta endocr. (Kbh) 17: 172-179, 1954

KAHN, A. M., und H. E. GORDON: Alterations of Zinc Metabolism following Surgical Operations. Surg., Gyn., and Obs. 128: 88-90, 1969

KAGAWA, C. M., F. M. STURTEVANT und C. G. VAN ARMAN: Pharmacology of a new steroid that blocks salt activity of aldosterone and desoxycorticosterone. J. Pharmacol. Exp. Ther. 126: 123-130, 1959

KLIMAN, B., R. E. PETERSON: Double isotope derivative assay of aldosterone in biological extracts. J. Biol. Chem. 235: 1639-1643, 1960

KRÜCK, F., Aldosteron: Regulation, Wirkungsmechanismus und Pharmakodynamik, S. 199-217, Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, herausgegeben von Bücherl, E. S., Krück, F., Lepple, W., Scheler, F. Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1968

KUNIN, A.S., E.H. DEARBORN, B.A. BURROWS, und A.S. RELMAN: Comparison of renal excretion of rubidium and potassium. Amer. J. Physiol. 197; 1297-1302, 1959

LAÄCKE, R. W.: Blutspiegel und renaler Efflux einiger arbeitsmedizinisch relevanter Mineralien unter vornehmlich glucocorticoid-wirksamen Substanzen. Dissertation, Erlangen, 1971

LABHART, A.: Die Nebennierenrinde, S. 285-426, A. Labhart: Klinik der Inneren Sekretion, 2. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1971

LAULER, D. P., G. H. WILLIAMS, und G. W. THORN: Kap. 92, Diseases of the Adrenal Cortex, S. 477-518, Wintrobe, M. M. et al, eds: Harrison's Principles of Internal Medicine. M^C Graw-Hill Book Co. New York, 1970

LINDEMAN, R. D., R. G. BOTTOMLEY, R. L. CORNELISON, Jr., und L. A. JACOBS: Influence of acute tissue injury on zinc metabolism in man: J. Lab. Clin. Med. 79; 452-460, 1972

LOVE, W. D., und G. E. BURCH: A comparison of potassium⁴², rubidium⁸⁶, and cesium¹³⁴ as tracers of potassium in the study of cation metabolism of human erythrocytes in vitro. J. Lab. Clin. Med. 41: 351-362, 1953

MACH, R. S. a): The differential diagnosis of hyponatremia.
Rev. Pract. 10: 387-390, 1960

MACH, R. S. b): Dehydration by deficiency of salt. Rev. Pract.
10: 377-382, 1960

MANN, G. V.: Kap. 76, Essential Nutrients: Requirements,
S. 390-395. Wintrobe, M. M. et al, eds.: Harrison's Principles
of Internal Medicine. M^C Graw-Hill Book Co. New York, 1970

MUDGE, G. H.: Kap. 39, Diuretics and Other Agents Employed
in the Mobilization of Edema Fluid, S. 827-858. Goodman, L. S.
und A. Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
The Macmillan Co., New York, 1965

NIELSEN, F. H.: Symptoms of nickel deficiency in the chick.
Fed. Proc. 29: 696-701, 1970

ORLOFF, M. J.: The liver and biliary system: S. 749-797,
Christopher's Textbook of Surgery, Saunders, Philadelphia,
1968

PIDDUCK, H. G.: Plasma Zinc and Copper in Diabetes Mellitus.
Diabetes 19: 234-239, 1970

PITTS, R. F.: Physiology of the kidney and body fluids: an
introductory text. Year Book Medical Publishers, Inc.,
Chicago, 1963

RELMAN, A. S.: The physiological behavior of rubidium and cesium in relation to that of potassium, Yale J. Biol. Med. 29: 248-262, 1956

REYNOLDS, R. J. und K. ALDOUS: Atomic Absorption Spectroscopy - A Practical Guide, C. Griffin & Co., Ltd., London, 1970

RINGER, S.: An investigation regarding the action of rubidium and cesium salts compared with the action of potassium salts on the ventricle of the frog's heart. J. Physiol. 4: 370-379, 1883

RYABOVA, V. V.: Trace element levels in some dog organs during acute experimental myocardial ischemia. Vop Biol Med Khim Mater Nauch Biokhim Konf (Russ) 1: 52-54, 1968; zitiert in SUNDERMAN et al 1970

SCHULTIS, K.: Kalium im Serum und Harn während parenteraler Ernährung in der postoperativen Phase. Vortrag gehalten auf der 129. Tagung der Vereinigung Niederrheinisch-Westfälischer Chirurgen, 11. und 12. 10. 1963 in Münster

SCHULTIS, K.: Zur Ernährung Tetanuskranker. Langenbecks Archiv für Chirurgie 325: 921-929, 1969

SEELIGER, K., und K. BECKER: Nierenschwelle für Zink bei Diabetes Mellitus. Med. Klin. 65: 112-115, 1970

SHARP, G. W. G., und A. LEAF: Mechanism of action of aldosterone. Physiol. Rev. 46: 593-604, 1966

SIEGENTHALER, W.: Wasser und Elektrolythaushalt, S. 178-200 W. Siegenthaler: Klinische Pathophysiologie, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1970

SIGAARD-ANDERSEN, O.: The acid-base status of the blood, 3rd edition, Munksgaard-Copenhagen, 1967

SIMPSON, S. A., J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. V. ENN, O. SCHINDLER, und T. REICHSTEIN: Konstitution des Aldosterons, des neuen Mineralcorticoids. Experimentia 10: 132-133, 1954

SUNDERMAN, F. W. Jr.: Measurements of nickel in biological materials by atomic absorption spectrometry. Amer. J. Clin. Path. 44: 182-188, 1965

SUNDERMAN, F. Jr., S. NOMOTO, A. M. PRADHAN, M. LEVINE, H. BERNSTEIN, und R. HIRSCH: Increased concentrations of serum nickel after acute myocardial infarction. New Engl. J. Med. 283: 896-899, 1970

SZADOWSKI, D., E. WEIMERSHAUS, K. LINDNER, K. H. SCHALLER, und G. LEHNERT: Einfluss von Aldosteron auf den Interflux und Efflux arbeitsmedizinisch relevanter Mineralien und Spurenelemente des menschlichen Organismus. Int. Z. Angew. Physiol. 27: 99-109, 1969

TYOR, M. P., und J. S. ELDRIDGE: A comparison of the metabolism of Rb^{86} and K^{42} following simultaneous injection into man. Amer. J. Med. Sciences 232: 186-193, 1956

TAIT, J. F., S. A. SIMPSON, und A. M. GRUNDY: The effect of adrenal extract on mineral metabolism. Lancet I: 122-144, 1952

UNDERWOOD, E. J.: Trace Elements in Human and Animal Nutrition, S. 446-448, 3. Auflage, Academic Press, New York, 1971

VAN DER LINDEN, L., J. PAYS, G. VERSTREKEN, J. V. JOOSSENS, und A. AMERY: Comparative effectiveness of a low sodium diet and diuretics in the treatment of non-hospitalized hypertensive patients. S. 75-76 Extrarenal Activity of Aldosterone and its Antagonists. Proceedings of a Symposium held at Nice, 29. September bis 1. Oktober, 1971. Excerpta Medica, 1972

VECSEI, P., D.LOMMER, H.G.STEINACKER, H.P.WOLFF:
Quantitative estimation of corticosteroids by means of ^{14}C -blue
tetrazolium. J. Chromatogr. 26: 533-546, 1967

WELT, L.G.: Disorders of fluids and electrolytes. S. 1357-1370
Wintrobe, M.M. et al, eds: Harrison's Principles of Internal
Medicine. M^CGraw-Hill Book Co. New York, 1970

WELT, L.G., und W.B.BLYTHE: Kap. 38, Anions: Phosphäe ,
Iodide, Fluoride, and Other Anions, S. 809-819, Goodman, L.S.
und A. Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics,
The Macmillan Co., New York, 1965

WOLFF, H.P.: Untersuchungen zur Pathophysiologie des Zink-
stoffwechsels. Klin. Wochenschr. 34: 409-418, 1956

FUSSNOTEN

- 1) Das Spironolactone (Aldactone 50) wurde freundlicherweise von der Firma Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim zur Verfügung gestellt.
- 2) Wir danken der Pfrimmer Co., Erlangen, und der Ihring Melchior Brauerei, Lich, für die großzügige Bereitstellung dieses Materials, und der Leiterin der Diätküche der Universitätskliniken Gießen, Frau Schischke, für die Zubereitung des Haferschleims.
- 3) Modell 240, Evans Electroselenium Ltd., Halstead, Essex, England.
- 4) Wir danken dem Direktor des Instituts für Klinische Chemie der Universität Gießen, Prof. Dr. med. L. Roka, und P Prof. Dr. rer. nat. G. Szasz für die Durchführung dieser Analysen.
- 5) Wir danken dem Leiter des Steroid-Laboratoriums der Med. Universitätsklinik und Poliklinik Homburg/Saar, Prof. Dr. med. Kurt F. Weinges, für seine Unterstützung bei diesen Bestimmungen.
- 6) Markiertes Cortisol geliefert von Buchler, Braunschweig; Aldosteron von NEN Chemicals, Dreieichenhain.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. K. Schultis für die Über-
lassung des Themas und für seine geduldige Hilfe bei der
Durchführung und Niederschrift dieser Arbeit.

Allen anderen, die mich unterstützt haben, sei ebenfalls
gedankt.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 16. Januar 1943 in Berlin als Sohn des Chemikers Dr. Hans P. Witgert und seiner Frau Hildegard geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und des Gymnasiums in Bonn begann ich dort 1962 mit dem Studium der Biologie.

1963 ging ich mit Hilfe eines DAAD Stipendiums an das Wartburg College, Waverly, Iowa, und schloss dort 1965 mit dem Grad des Bachelor of Arts ab. Es folgte eine 2-jährige Ausbildung in experimenteller Pharmakologie an der Tulane University Medical School in New Orleans, La.

1968 begann ich mit dem Studium der Medizin in Frankfurt, setzte es ab 1970 in Giessen fort, wo ich am 27. Juni 1972 das Staatsexamen ablegte.

Ab Juli 1972 bin ich als Medizinal-Assistent an der Caritas - Klinik Rastpfuhl, Saarbrücken, tätig.

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32/Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641 - 77449